



**HAL**  
open science

# Entérobactéries productrices de carbapénémases : épidémiologie récente et facteurs de risque d'infection

Marie Boisseau

► **To cite this version:**

Marie Boisseau. Entérobactéries productrices de carbapénémases : épidémiologie récente et facteurs de risque d'infection. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04538580

**HAL Id: dumas-04538580**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04538580>**

Submitted on 9 Apr 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0  
International License

## THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE  
PHARMACIE DE MARSEILLE

Soutenu le Vendredi 29 mars 2024

Mme Marie BOISSEAU  
Née le 29 avril 1995 à Grenoble

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

### TITRE :

**ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE CARBAPENEMASES :  
EPIDEMIOLOGIE RECENTE ET FACTEURS DE RISQUE  
D'INFECTION**

### JURY :

Président : Pr. DUBOURG Grégory

Membres : Dr BALANDRAUD Alizée (Directrice de thèse)  
Dr SEVESTRE Jacques  
Dr BOSCHI Céline

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05

Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Flora GLATIGNY

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC  
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES  
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON  
Mme Carole SIANI  
Mme Muriel MASI

## ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN  
Mme Aurélie LEROYER  
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFLUG
---------------------	---

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien  
hospitalier

Mme Mélanie FALZON, Pharmacie-Adjoint

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie

Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint

Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien

hospitalierMme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant

Mme Vanessa METZ, Pharmacien  
hospitalierMme Alice PERINEAU,

Pharmacien Assistant

Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023



## Remerciements

**Aux membres du Jury,**

**À Monsieur le Professeur Grégory DUBOURG**, je te remercie de me faire l'honneur de présider ce Jury de thèse. Je tiens également à te remercier pour ce semestre en bactériologie, qui m'a permis de découvrir mon attrait pour cette superbe spécialité. Merci pour ta patience, tes conseils éclairés, qui ont permis la réalisation de ce travail.

**À Madame le Docteur Alizée BALANDRAUD**, tout d'abord merci du fond du cœur d'avoir accepté de m'encadrer, de l'avoir si bien fait avec beaucoup de disponibilité et de m'avoir permis de réaliser ce challenge en 4 mois. Sans toi, ce travail n'aurait pas été possible. Je suis reconnaissante d'avoir croisé ta route, d'avoir pu te connaître plus profondément durant ce stage mémorable à l'IHU. Merci de répandre ta bonne humeur tellement communicative, tu es à mes yeux une personne exceptionnelle.

**À Monsieur le Docteur Jacques SEVESTRE**, merci d'avoir accepté d'être membre de ce Jury. Cela a été un honneur de partager un semestre avec toi pendant mon stage en mycologie-parasitologie. Écouter ta passion pour les parasites et les champignons de toutes sortes est toujours un plaisir.

**À Madame le Docteur Céline BOSCHI**, je suis reconnaissante que tu aies accepté d'être membre de ce jury, marquant un moment crucial dans mon parcours d'interne. Depuis mon premier stage à l'IHU, tu as toujours été présente avec bienveillance.

**A tous mes proches, ma famille, mes amis Grenoblois ou Marseillais.**

*« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »*

# Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS .....	12
LISTE DES FIGURES, TABLEAUX ET ANNEXE .....	13
PARTIE I : Généralités.....	14
1. Introduction.....	14
2. Entérobactéries : du commensal au pathogène .....	17
2.1 Carbapénèmes.....	17
2.1.1 Définition .....	17
2.1.2 Spectre d'action et activité.....	17
2.2 Résistances et bases moléculaires.....	18
2.2.1 Mécanisme de résistance.....	18
2.2.2 Classification d'Ambler .....	20
2.2.3 Transmission de la résistance.....	21
2.3 Les différents types de carbapénémases .....	21
2.3.1 Carbapénémase de la Classe A d'Ambler :.....	21
2.3.2 Carbapénémase de la Classe B d'Ambler :.....	22
2.3.3 Carbapénémase de la Classe D d'Ambler :.....	22
3. Epidémiologie des carbapénémases.....	23
3.1 Dans le monde .....	23
3.2 En France.....	26
4. EPC: Colonisation vs infection .....	30
4.1 Colonisation.....	30
4.2 Infection.....	31
4.2.1 De la colonisation vers l'infection .....	31
4.2.2 Facteurs de risque d'infection .....	31
4.3 Limiter la transmission .....	33
5. Bibliographie.....	35
PARTIE II : Article .....	43
1. Introduction .....	43
2. Matériel et méthodes .....	44
2.1 Conception de l'étude et patients inclus .....	44
2.2 Procédures et techniques microbiologiques.....	46
2.3 Analyse statistique .....	47

3. Résultats .....	48
3.1 Caractéristiques des patients : .....	48
3.2 Evolution de la prévalence des EPC au cours du temps : .....	51
3.3 Espèces identifiées parmi les EPC : .....	52
3.4 Carbapénémases identifiées parmi les EPC : .....	54
3.5 Colonisation et infection à EPC : .....	56
3.6 Calcul de la VPP réelle et théorique : .....	59
4. Discussion .....	60
5. Conclusion.....	63
6. Bibliographie.....	64

## LISTE DES ABREVIATIONS

AP-HM : Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille

BGN : Bacille Gram Négatif

BHRe : Bactéries Hautement Résistantes et émergentes

BLSE : Béta-Lactamases à Spectre Elargi

BMR : Bactérie Multi-Résistante

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CNR : Centre National de Référence

CR-KP : *Klebsiella pneumoniae* résistante aux carbapénèmes

EPC : Entérobactérie productrice de carbapénémase

ERC : Entérobactérie résistante aux carbapénèmes

ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

GLASS : Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

IHU : Institut hospitalo-universitaire

KPC : *Klebsiella pneumoniae* Carbapénémase

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

MBL : Métallo- $\beta$ -lactamase

PLP : Protéine liant les pénicillines

RAM : Résistance aux antimicrobiens

TLG : Transfert latéral de gènes

VPP : Valeur prédictive positive

# LISTE DES FIGURES, TABLEAUX ET ANNEXE

## FIGURES :

Figure 1 : Mécanismes majeurs de résistance pour les ERC (35) .....	19
Figure 2 : Classification d'Ambler (38) .....	20
Figure 3 : Distribution mondiale des EPC (52) .....	24
Figure 4 : Répartition géographique mondiale des carbapénémases type NDM (48).....	26
Figure 5 : Répartition des souches d'entérobactéries, reçues au CNR en France entre 2012 et 2020..	27
Figure 6 : Evolution par espèce du nombre de souches reçues au CNR produisant des carbapénémases KPC, OXA-48 like, NDM et VIM en France entre 2012 et 2020. ....	29
Figure 7 : Evolution de la prévalence des EPC au cours du temps (IHU Méditerranée Infection).....	52
Figure 8 : Répartition des espèces bactérienne d'EPC entre 2018 et 2023 (IHU Méditerranée Infection) .....	53
Figure 9 : Evolution du type de carbapénémase entre 2018 et 2023 parmi les EPC totales (IHU Méditerranée Infection).....	54
Figure 10 : Répartition des espèces bactériennes associées aux enzymes carbapénémases entre 2018 et 2023 (IHU Méditerranée Infection).....	55
Figure 11 : Représentation des infections et colonisations par patient entre 2018 et 2023 (IHU Méditerranée Infection).....	56

## TABLEAUX

Tableau 1 : Distribution des carbapénémases identifiées au CNR en France en 2020.....	28
Tableau 2 : Analyse de régression logistique des facteurs de risque pour le développement d'une infection sanguine à <i>Klebsiella pneumoniae</i> résistante aux carbapénèmes (CR-KP) chez les porteurs rectaux (90).....	32
Tableau 3 : Mesure de contrôle de la transmission croisée selon les modalités de prise en charge du patient porteur depuis son admission et selon la situation épidémiologique (95) .....	34
Tableau 4 : Caractéristiques des patients et des prélèvements (IHU Méditerranée Infection).....	50
Tableau 5 : Nombre d'entérobactéries et d'EPC au cours du temps (IHU Méditerranée Infection).....	51
Tableau 6 : Caractéristiques des patients colonisés puis infectés entre 2018 et 2023 .....	58
Tableau 7 : Valeur prédictive positive du risque infectieux chez les patients colonisés entre 2018 et 2023 (IHU Méditerranée Infection).....	59

## ANNEXE :

Annexe 1 : Répartition géographique des souches d'EPC en 2020 en fonction du type de carbapénémase en France .....	68
--	----

# PARTIE I : Généralités

## 1. Introduction

Les antibiotiques sont considérés comme l'une des découvertes les plus révolutionnaires du 20<sup>ème</sup> siècle, contribuant à la nette réduction de la mortalité liée aux infections, notamment celles contractées en post-opératoire (1). L'utilisation généralisée, massive et parfois dérégulée des antibiotiques a provoqué l'émergence exponentielle de bactéries résistantes compliquant la prise en charge des patients (2). L'usage d'antibiotiques en médecine vétérinaire et le déversement d'antibiotiques dans l'environnement jouent également un rôle dans l'émergence de nouvelles souches bactériennes multi-résistantes (3).

La propagation rapide de la résistance aux antibiotiques aussi appelée résistance aux antimicrobiens (RAM) s'explique également par la capacité des gènes de résistance à se propager entre différentes cellules et espèces bactériennes via le transfert latéral de gènes (TLG) (4), notamment par plasmides et transposons (5).

La RAM constitue aujourd'hui un problème de santé publique global majeur, impactant la santé humaine, animale et l'environnement (2,6).

Des systèmes de surveillance locaux et mondiaux ont été mis en place pour suivre et maîtriser ces niveaux de résistances. (7).

En 2015, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) lance le Système mondial de surveillance de la RAM (GLASS) en vue d'appuyer la mise en œuvre du plan d'action mondial pour la combattre. Le rapport de 2022 met en évidence des niveaux élevés de RAM, atteignant parfois 50%, conduisant à des infections sanguines en milieu hospitalier telles que *Klebsiella pneumoniae* et *Acinetobacter spp* (8). Une liste publiée par l'OMS en 2017, recense 12 familles de bactéries dites « prioritaires » en pathologie humaine. La priorité numéro une, considérée comme critique, comprend *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes, *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes et les Entérobactéries productrices de Béta-Lactamases à Spectre Elargi (BLSE) et de carbapénémases (9).

Pour ce qui est des  $\beta$ -lactamines, les principaux mécanismes de résistance incluent la modification de la cible, l'utilisation de systèmes d'efflux et la production d'enzymes hydrolysant les  $\beta$ -lactamines, les  $\beta$ -lactamases. Ce dernier mécanisme prédomine parmi les autres (10). Les principales familles de  $\beta$ -lactamases comprennent les BLSE transmises par

des plasmides, les céphalosporinases plasmidiques ou chromosomiques AmpC (11,12) et les carbapénémases plasmidiques, qui émergent désormais dans le monde entier avec divers variants génétiques prédominant en fonction de la localisation géographique (13).

Les carbapénémases hydrolysent les carbapénèmes et peuvent aussi hydrolyser l'ensemble des molécules de la classe des  $\beta$ -lactamines (14). Les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) sont considérées comme des Bactéries Hautement Résistantes et émergentes (BHRE). Elles suscitent des préoccupations pour plusieurs raisons. Tout d'abord, les infections liées aux EPC sont généralement caractérisées par une morbidité élevée, avec des conséquences cliniques et économiques importantes (15). De surcroît, les carbapénèmes sont des antibiotiques de dernière ligne, les alternatives thérapeutiques sont limitées en cas de résistance. Initialement la colistine de la classe des polymyxines B et la tigécycline, un apparenté aux tétracyclines, étaient utilisées comme alternative. Cependant on observe déjà une augmentation continue de la résistance à ces médicaments (16). De nouvelles molécules plus récentes associant céphalosporines et inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases tel que ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam, ou les céphalosporines de cinquième génération comme le céfidérocol, prennent le relais dans le traitement des EPC. Il demeure toutefois un risque d'impasse thérapeutique en cas d'infection (17).

Des études ont démontré que l'exposition à un environnement comprenant des EPC est liée à une augmentation du risque d'acquisition de ces dernières (18). Dans ce contexte, le dépistage rectal du portage d'EPC chez les patients à haut risque constitue une méthode spécifique bénéfique pour restreindre leur propagation. Des méthodes complémentaires d'hygiène et d'isolement des patients permettent également de prévenir la transmission des bactéries résistantes (19). Plusieurs documents d'orientation recommandent la mise en place d'une surveillance active afin de détecter précocement les patients colonisés, contribuant ainsi à prévenir l'acquisition et la transmission des EPC (20). Enfin, la détection des EPC, avec l'identification du type de carbapénémase permet une surveillance épidémiologique, un contrôle des infections et une mise en place rapide des mesures préventives (21).

La colonisation est considérée comme une condition préalable et propice à l'infection (22). Cela indique que la prévention de la colonisation par les EPC est importante pour éviter la morbidité et la mortalité associées à ces infections. Néanmoins, les mesures dans lesquelles les individus colonisés peuvent contracter une infection par les EPC demeure incertaine (23).



L'objectif de cette thèse est de réaliser une revue concernant le risque pour un patient colonisé par EPC de développer une infection et d'identifier la temporalité entre un dépistage positif et un prélèvement clinique positif. Nous nous intéresserons également aux espèces bactériennes, au type de carbapénémase ainsi qu'au service d'hospitalisation des patients. Dans une première partie nous développerons les carbapénèmes et plus précisément les différents types de résistance dont les carbapénémases. Dans une seconde partie, nous développerons l'épidémiologie des EPC à l'échelle mondiale et nationale. Enfin la troisième partie portera sur la colonisation, le risque d'infection et la limitation de la transmission des EPC.

## 2. Entérobactéries : du commensal au pathogène

La principale famille de BGN rencontrée en pathologie humaine est celle des *Enterobacteriaceae*. Bien qu'elles fassent partie du microbiote intestinal, les entérobactéries sont associées à de nombreuses infections graves telles que les bactériémies, les infections de sites opératoires ou les pneumopathies (24).

Les antibiotiques de la famille des  $\beta$ -lactamines sont incontournables dans la prise en charge de ces infections (25). Toutefois, leur utilisation excessive a contribué à la sélection de souches résistantes aux  $\beta$ -lactamines, devenant l'une des plus grandes priorités en matière de santé mondiale. (26).

### 2.1 Carbapénèmes

#### 2.1.1 Définition

Les  $\beta$ -lactamines ont été massivement utilisées pour traiter les infections graves pendant près de 60 ans en raison de leur excellente efficacité, de leur innocuité et de leur profil de tolérance (27). Parmi les  $\beta$ -lactamines on retrouve les pénicillines, les céphalosporines, les monobactames et les carbapénèmes (28).

#### 2.1.2 Spectre d'action et activité

En France, les carbapénèmes les plus couramment utilisés sont l'imipénème, l'ertapénème et le méropénème. Leur spectre d'action englobe la plupart des bactéries Gram-positives et Gram-négatives, y compris les germes anaérobies stricts, à l'exception du *Clostridium difficile*. Toutefois, les carbapénèmes ne présentent pas d'effet sur les bactéries intracellulaires, et l'ertapénème n'est pas efficace sur *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ni sur *Enterococcus spp* (29).

Les carbapénèmes possèdent le spectre d'action le plus large parmi les  $\beta$ -lactamines disponibles et sont principalement utilisées pour traiter les infections à BGN multi-résistantes (30)

Leur activité est liée à la rapidité de pénétration à travers la paroi des BGN et leur stabilité vis-à-vis de la plupart des  $\beta$ -lactamases intrinsèques ou acquises y compris les BLSE et les céphalosporinases AmpC (31).

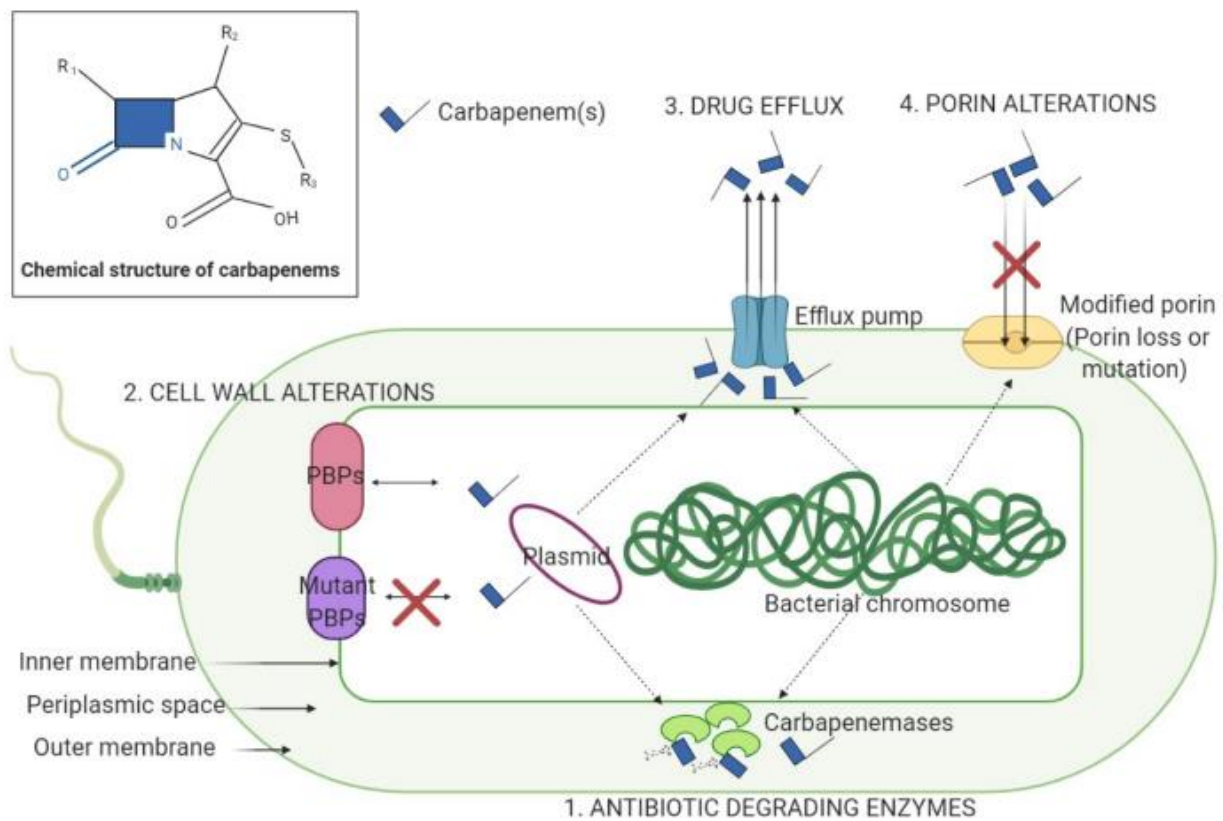
## 2.2 Résistances et bases moléculaires

### 2.2.1 Mécanisme de résistance

La résistance aux  $\beta$ -lactamines est majoritairement obtenue par hydrolyse du noyau  $\beta$ -lactame par les  $\beta$ -lactamases, mais aussi par modification de la cible, par imperméabilité cellulaire ou par efflux actif (32).

L'augmentation de l'incidence de la résistance aux pénicillines et aux céphalosporines est la conséquence de la diffusion des BLSE, ce qui conduit à une utilisation plus fréquente des traitements de dernière ligne comme les carbapénèmes. Cela renforce la pression de sélection et favorise la propagation des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC) (33).

Trois mécanismes principaux confèrent une résistance aux carbapénèmes : la production de carbapénémases, une faible affinité des PLP (*Proteus spp.*, *Morganella spp.*, *Providencia spp.*) ou une mutations des porines (34) (Fig.1).



**FIGURE 1 : MECANISMES MAJEURS DE RESISTANCE POUR LES ERC (35)**

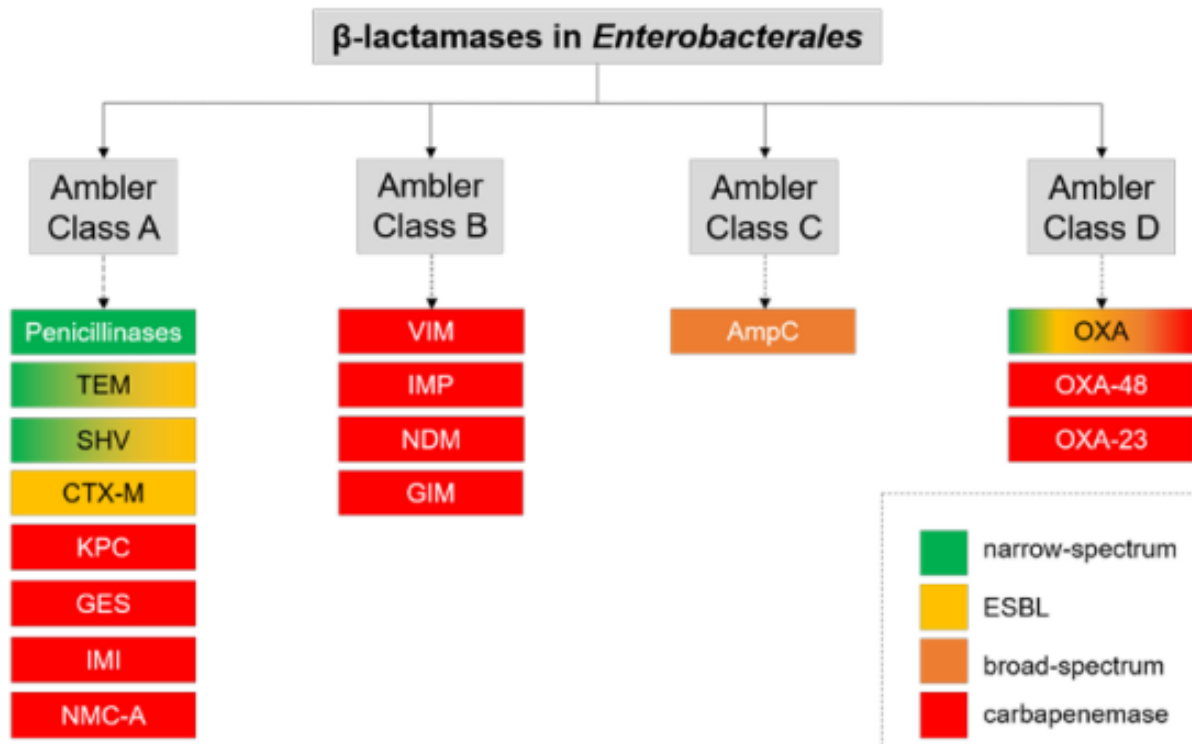
Les carbapénémases, produites par les EPC, forment une famille diversifiée de  $\beta$ -lactamases ayant la capacité d'hydrolyser les carbapénèmes. Cependant, en raison de leur spectre d'activité élargi, elles peuvent occasionner une résistance à l'ensemble des  $\beta$ -lactamines (35). En fonction du mécanisme de résistance, les ERC sont catégorisés en deux groupes : les ERC produisant des carbapénémases (CP-ERC) et les ERC non producteurs de carbapénémases (non-CP-ERC) (36).

## 2.2.2 Classification d'Ambler

Les  $\beta$ -lactamases forment une classe hétérogène d'enzymes. Elles sont classiquement réparties selon la classification d'Ambler.

Cette classification groupe les  $\beta$ -lactamases en 4 classes en fonction de leur homologie de séquence en acides aminés au niveau du site catalytique (37).

Les  $\beta$ -lactamases de type sérine protéase sont regroupées dans les classes A, C et D, tandis que les  $\beta$ -lactamases de type métalloprotéases à zinc sont regroupées dans la classe B (34) (Fig.2).



**FIGURE 2 : CLASSIFICATION D'AMBLER (38)**

Dans cette classification, on retrouve les carbapénémases dans la classe A (ex : KPC, IMI, GES...), la classe B (ex : NDM, VIM, IMP...) et la classe D (ex : OXA-48 et ses variants).

### 2.2.3 Transmission de la résistance

Les gènes à l'origine de la production de ces carbapénémases sont situés sur des éléments génétiques mobiles appelés plasmides.

Les plasmides sont des molécules d'ADN extra-chromosomiques capables de se répliquer de façon autonome et sont universellement présents dans les bactéries. Ils jouent un rôle clé dans la dissémination de gènes tels que les facteurs de résistance aux antibiotiques (38,39). Cette résistance peut être transférée d'une cellule bactérienne « mère » à une cellule bactérienne « fille », il s'agit d'une transmission verticale. Sinon elle peut être transférée entre deux bactéries différentes de la même espèce ou non, il s'agit alors d'une transmission horizontale (40).

## 2.3 Les différents types de carbapénémases

A l'échelle mondiale, les carbapénémases les plus isolées en clinique sont les enzymes KPC de la classe A d'Ambler, les enzymes NDM/VIM/IMP de la classe B et les enzymes de OXA-48 ou OXA-48-like de la classe D (37).

### 2.3.1 Carbapénémase de la Classe A d'Ambler :

Les carbapénémases de classe A comprennent les enzymes NMC/IMI, SME et KPC.

L'enzyme KPC (*Klebsiella pneumoniae* Carbapénémase) est la plus largement représentée à l'échelle mondiale et revêt par conséquent une importance clinique majeure (41).

Ces enzymes possèdent un site actif avec une sérine en position 70 et sont capables d'hydrolyser les pénicillines, les céphalosporines, l'aztréonam et les carbapénèmes.

Leur activité hydrolytique est partiellement inhibée par des inhibiteurs classiques des  $\beta$ -lactamases, tels que l'acide-clavulanique et le tazobactam (42).

### 2.3.2 Carbapénémase de la Classe B d'Ambler :

La classe B englobe les métallo- $\beta$ -lactamases (MBL qui sont les NDM, les VIM et les IMP, caractérisées par la présence d'un site actif contenant un ou deux ions zinc  $Zn^{2+}$  (41).

Ces enzymes sont capables d'hydrolyser les pénicillines, les céphalosporines et les carbapénèmes, mais n'hydrolysent pas l'aztréonam (42).

Contrairement à la classe A, les MBL ne sont pas inhibées par l'acide-clavulanique et le tazobactam mais sont inhibées par des chélateurs d'ions zinc tels que l'EDTA (30).

### 2.3.3 Carbapénémase de la Classe D d'Ambler :

Les  $\beta$ -lactamases de la classe D d'Ambler, ou OXA pour « oxacillinase », forment une famille composée de 256 variants dont peu possèdent une activité carbapénémase.

Les oxacillinases n'hydrolysent pas ou peu les céphalosporines à large spectre et l'aztréonam (43). En revanche, elles hydrolysent la témocilline et sont caractérisées par leur capacité à hydrolyser la cloxacilline ou l'oxacilline. Leur activité n'est pas inhibée par l'acide clavulanique ni par l'EDTA (25).

Parmi les carbapénémases OXA identifiées, quatre : OXA-23, OXA-24/40, OXA-51 et OXA-58 sont principalement liées à la résistance à l'imipénème observée chez *Acinetobacter baumannii* (44).

En revanche, les  $\beta$ -lactamases de type OXA-48 se trouvent uniquement sur des plasmides d'entérobactéries (45).

## 3. Epidémiologie des carbapénémases

### 3.1 Dans le monde

La diffusion de bactéries résistantes aux antibiotiques constitue une menace pour la santé publique mondiale. En effet, la progression de la résistance est particulièrement prononcée chez les BGN (46). Etant des agents pathogènes potentiellement nocifs pour l'Homme, les infections causées par ces bactéries peuvent nécessiter l'utilisation des carbapénèmes, des antibiotiques considérés comme une dernière ligne de traitement (16).

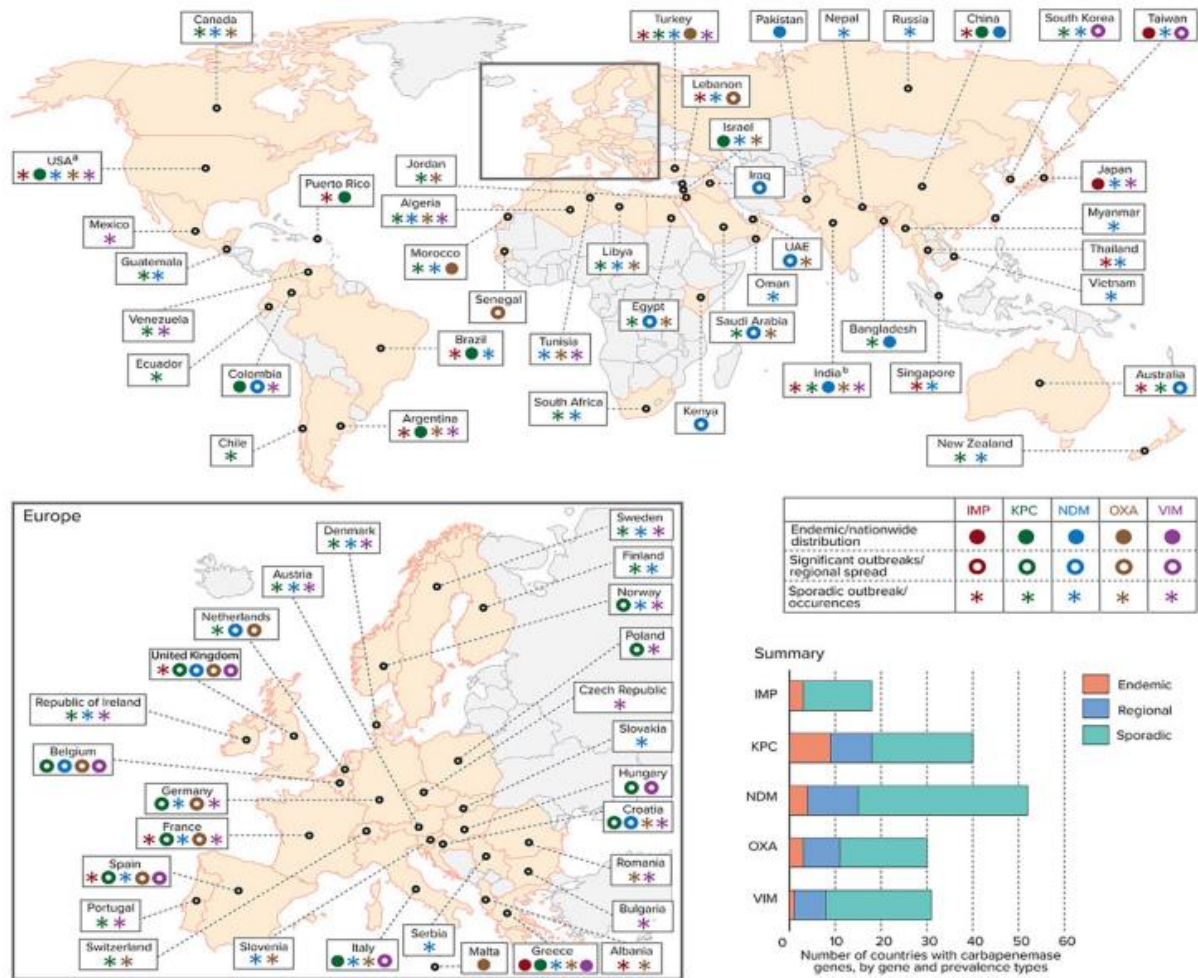
En 2016, l'OMS a élaboré un plan d'action visant à réduire la résistance aux antibiotiques, avec pour objectif principal la diminution de l'utilisation inappropriée d'antibiotiques en santé humaine et vétérinaire (47). En parallèle, elle a établi une liste de "pathogènes prioritaires" résistants aux antibiotiques, comprenant 12 agents pathogènes présentant une complication notable pour la santé humaine. En tête de cette liste figurent les bactéries productrices de carbapénémases, notamment *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème, *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes, et les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes et productrices de BLSE (9). Les carbapénémases préoccupent particulièrement la communauté scientifique en raison de leur mode de transmission plasmidique. Cette caractéristique leur permet de transférer le gène de résistance à d'autres cellules bactériennes de la même espèce ou d'espèces différentes. (40).

On estime que les carbapénémases représentent environ 85 % des ERC à l'échelle mondiale, avec des variations significatives entre les régions, allant de 76% en Amérique latine à 90% au Moyen-Orient et en Afrique (26).

A l'échelle mondiale, les trois principales carbapénémases sont KPC, NDM et OXA-48. Les bactéries productrices de KPC sont majoritairement retrouvées parmi des isolats nosocomiaux alors que NDM et OXA-48 sont associées à la fois aux agents nosocomiaux et communautaires (48).

La répartition à l'échelle mondiale des carbapénémases diffère en raison des conditions locales, des voyages dans les régions endémiques peuvent également avoir un impact global suite à l'acquisition de BHRé par les voyageurs (49,50) (Fig.3).





**FIGURE 3 : DISTRIBUTION MONDIALE DES EPC (52)**

L'enzyme KPC a été découverte en 2001 chez une *Klebsiella pneumoniae* en Caroline du Nord en 1996 (51). L'enzyme s'est propagée et est devenue endémique aux États-Unis avant de disséminer dans le monde entier, notamment en Europe (Italie, Grèce), en Amérique du Sud (Colombie, Brésil), Moyen-Orient (Israël), Asie (Chine). D'autres pays comme le Canada, l'Australie et la Nouvelle-Zélande présentent majoritairement des cas importés de bactéries productrices de KPC (52).

Concernant les OXA-48, le premier cas a été décrit en 2003 à Istanbul en Turquie chez une *Klebsiella pneumoniae* (53). Par la suite, des épidémies nosocomiales de bactéries produisant OXA-48 ont été signalées autour de la Turquie (54). Les carbapénémases OXA-48 se sont ensuite répandues sur tous les continents (55). En dehors des échantillons prélevés chez l'homme, les OXA-48 ont été identifiées parmi diverses espèces bactériennes et dans plusieurs pays à travers le monde, principalement dans l'environnement et plus particulièrement dans

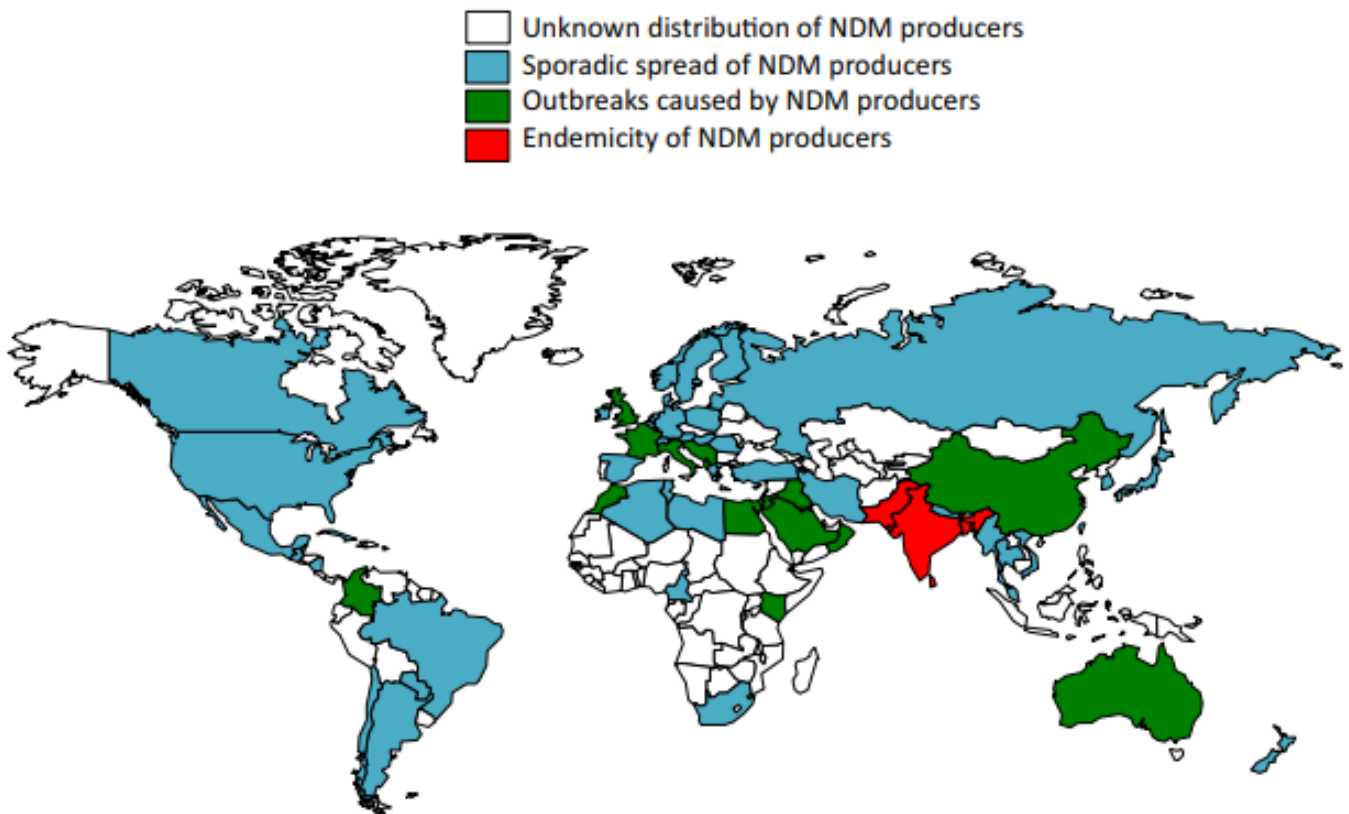
les ressources hydriques (56). Actuellement, les EPC de type OXA-48 sont endémiques au Moyen-Orient, en Inde et en Afrique du Nord (57).

La première IMP a été découverte au Japon en 1991 chez une souche de *Pseudomonas aeruginosa* (58). Jusqu'à présent, au moins 52 variants du gène *bla<sub>IMP</sub>* ont été repérés dans diverses espèces réparties à l'échelle mondiale. Cependant, les EPC produisant des IMP sont endémiques exclusivement au Japon et à Taïwan (59).

L'enzyme VIM a été découverte la première fois dans un isolat de *Pseudomonas aeruginosa* en 1996 à Vérone en Italie (60). Depuis, elles ont été largement identifiées chez les Enterobactéries, *Acinetobacter spp* et *Pseudomonas spp*, obtenus à partir d'échantillons cliniques, animaux et environnementaux (61).

Entre 2001 et 2008 la Grèce a connu plusieurs épisodes d'épidémies hospitalières qui étaient majoritairement dues à des EPC productrices de VIM (62). Actuellement, il s'agit d'une carbapénémase représentée en Europe du Sud (Italie, Grèce), en Asie du Sud-Est (Japon, Corée) et en Russie (63).

La découverte des enzymes NDM est plus récente. Cette enzyme fut identifiée pour la première fois en 2009, en Suède, dans des souches de *Klebsiella pneumoniae* et d'*Escherichia coli* chez un patient ayant été précédemment hospitalisé en Inde (64). Elles ont ensuite été signalées dans le monde entier, principalement à partir de bactéries isolées chez des patients en provenance du sous-continent Indien. Elles ont été largement responsables d'infections hospitalières et communautaires, mais elles ont également été détectées dans les eaux urbaines contaminées (65). Les EPC productrices d'NDM sont donc actuellement endémiques dans le sous-continent Indien (Inde, Pakistan et Sri-Lanka) (59) (Fig.4).



**FIGURE 4 : REPARTITION GEOGRAPHIQUE MONDIALE DES CARBAPENEMASES TYPE NDM (48).**

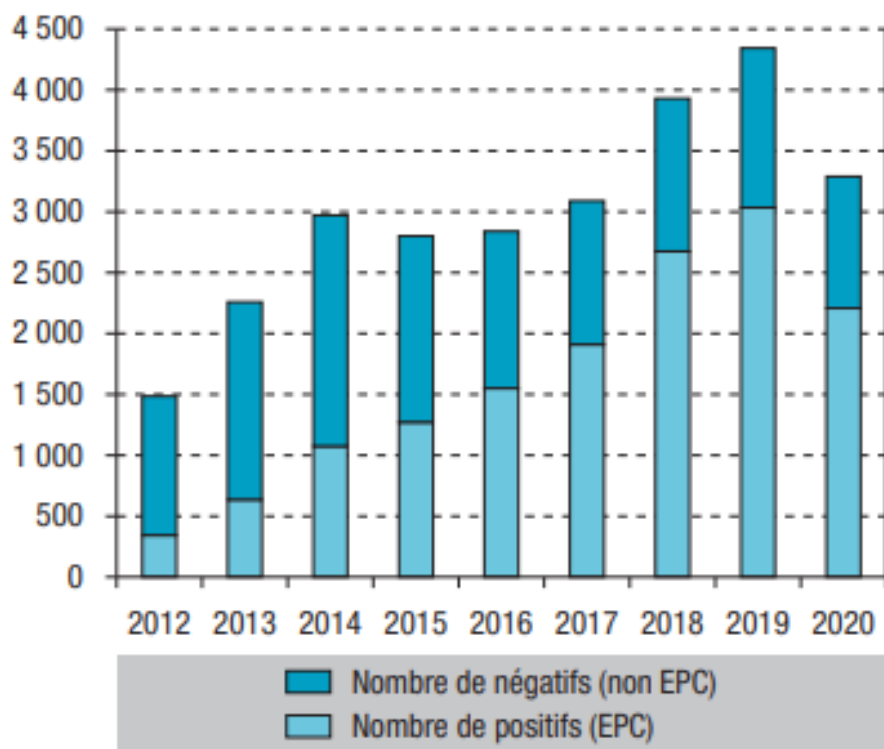
### 3.2 En France

En France, la première épidémie d'EPC est survenue en 2004 à l'hôpital Paul Brousse à Paris (66). Il s'agissait d'une *Klebsiella pneumoniae* productrice de VIM-1. Les premiers cas étaient pratiquement toujours des cas importés de l'étranger suite à des rapatriements sanitaires ou d'une antériorité d'hospitalisation à l'étranger (66).

Depuis sa création en 2012, le Centre National de Référence (CNR) associé "Résistances aux antibiotiques" de Bicêtre à Paris reçoit des isolats d'entérobactéries provenant de l'ensemble du territoire français en vue d'analyser les mécanismes de résistance aux carbapénèmes.

Entre 2004 et fin décembre 2015, les établissements de santé et/ou le CNR ont rapporté un total de 2385 épisodes d'infections à EPC. Sur l'ensemble des 2385 épisodes d'EPC, 77% ont été soumis au CNR avec au moins une souche (67).

Selon une étude menée par Santé Publique France entre 2012 et 2020, le nombre annuel de souches d'EPC reçues au CNR est passé de 1485 en 2012 à 4343 en 2019, soit une augmentation de +195% (Fig.5).



CNR : Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques associé de Bicêtre ; EPC : entérobactéries productrices de carbapénémase

**FIGURE 5 : REPARTITION DES SOUCHES D'ENTEROBACTERIES, REÇUES AU CNR EN FRANCE ENTRE 2012 ET 2020.**

Cependant, en 2020, une nette diminution a été observée, avec seulement 3 289 isolats signalés. Selon Santé Publique France, l'une des hypothèses avancées suggère que cette diminution est vraisemblablement liée au contexte de la pandémie de Covid-19, entraînant une baisse des activités de dépistage dans les laboratoires et les hôpitaux (68).

Les carbapénémases de type OXA-48-like sont prédominantes en France. Cependant, une diminution relative de leur fréquence est observée, passant de 70,5% en 2019 à 63,3% en 2020. En parallèle, on constate une augmentation du profil NDM, profil deuxièmement plus

répandu en France, passant de 16,6% en 2019 à 20,1% en 2020, ainsi qu'une hausse des VIM, passant de 6,0% en 2019 à 9,2% en 2020 (68) (Tableau 1).

En ce qui concerne les KPC, elles sont largement répandues à l'échelle mondiale, mais leur présence en France est limitée, et ne représentent que 2,9% des carbapénémases identifiées au CNR en 2020 (68).

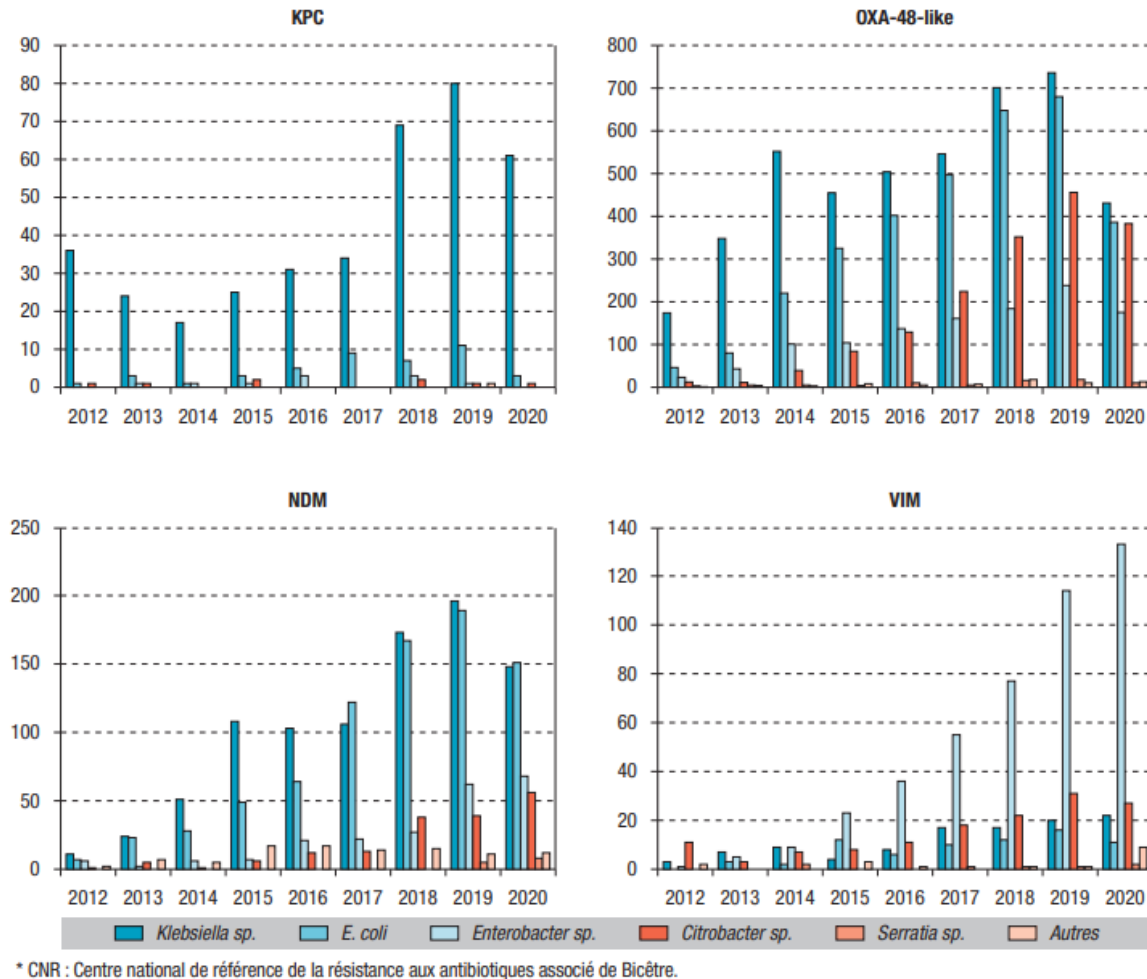
Classe de Ambler	Type de carbapénémase	Nombre de souches	%
<b>Classe A</b>	KPC	65	2,9
	GES-5	1	0,05
	IMI	20	0,9
	NMC-A	2	0,1
<b>Classe B</b>	NDM	443	20,1
	VIM	204	9,2
	NDM + VIM	6	0,3
<b>Classe D</b>	OXA-48-like	1 398	63,3
	OXA-23	11	0,5
<b>Classe A + Classe D</b>	KPC + OXA-48-like	1	0,05
<b>Classe B + Classe D</b>	NDM + OXA-48-like	46	2,1
	VIM+ OXA-48-like	10	0,5
	NDM + VIM+ OXA-48-like	1	0,05
<b>TOTAL</b>		<b>2 208</b>	<b>100</b>

\* CNR : Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques associé de Bicêtre.

**TABLEAU 1 : DISTRIBUTION DES CARBAPENEMASES IDENTIFIEES AU CNR EN FRANCE EN 2020.**

La répartition géographique des bactéries productrices de carbapénémases demeure relativement stable depuis 2012 en France. Quatre régions principales se démarquent, associées notamment à une forte densité de population : l'Île-de-France, la région PACA, le Nord-Pas-de-Calais et la région Rhône-Alpes. La région du Nord-Pas-de-Calais affiche les chiffres les plus élevés pour les carbapénémases de types OXA-48, NDM et KPC (Annexe 1). Parmi les EPC reçues au CNR, il existe des associations préférentielles entre certains types de carbapénémases et certaines espèces bactériennes. En effet la grande majorité des EPC

productrices de KPC sont les *Klebsiella pneumoniae*. Pour le type VIM, 65% des EPC étaient du genre *Enterobacter complex cloacae*. En revanche, les enzymes OXA-48 et NDM sont réparties de manière plus régulière chez les entérobactéries (Fig. 6).



**FIGURE 6 : EVOLUTION PAR ESPECE DU NOMBRE DE SOUCHES REÇUES AU CNR PRODUISANT DES CARBAPENEMASES KPC, OXA-48 LIKE, NDM ET VIM EN FRANCE ENTRE 2012 ET 2020.**

Depuis 2012, il existe une augmentation de l'incidence des EPC dans les établissements de soins et l'analyse des souches reçues au CNR indique une dissémination notable des carbapénémases chez les entérobactéries (69).

Dans le cadre de cette thèse, une attention particulière sera portée à l'épidémiologie des EPC au sein de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM). Les données détaillées et les analyses spécifiques concernant cette région seront présentées dans la section dédiée de l'article. Cette exploration approfondie vise à améliorer la compréhension des tendances

épidémiologiques locales et à contribuer à l'élaboration de stratégies de prévention et de contrôle plus efficaces face à cette menace croissante pour la santé publique.

## 4. EPC: Colonisation vs infection

### 4.1 Colonisation

Les entérobactéries sont un groupe de bactéries qui comprennent des espèces commensales isolées dans l'intestin de l'Homme et des animaux (70). Le tractus gastro-intestinal, l'oropharynx et la peau peuvent être des réservoirs potentiels endogènes des EPC (71). Lorsqu'elles constituent un réservoir silencieux, il s'agit de la colonisation (72).

Selon la CDC (Centers for Disease Control and Prevention) et ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases), les sites principaux de dépistage recommandés sont l'écouvillon rectal, péri-rectal ou les échantillons de selles (20). Les prélèvements effectués à l'aide d'écouvillons rectaux offrent une méthode rapide et reproductible pour collecter des échantillons, tout en fournissant une représentation fiable du microbiote intestinal. (73). Pour la détection des EPC, les prélèvements sont ensemencés sur des géloses sélectives avant d'être soumis à une série d'analyses visant à confirmer la présence ou l'absence de carbapénémases (74).

La plupart des patients n'ont jamais bénéficié de dépistage de BMR et/ou BHRé avant leur admission à l'hôpital (72). Il est difficile de quantifier la prévalence réelle de ces EPC dans la population générale (75), mais dans les zones endémiques, la prévalence de la colonisation par EPC chez les patients hospitalisés est estimée entre 3 à 7% (76). Les facteurs de risque associés à l'acquisition d'un portage d'EPC comprennent la prise d'antimicrobiens, en particulier celle d'antibiotiques à large spectre, une hospitalisation antérieure ou actuelle dans des services particuliers tels que les soins intensifs, et des antécédents de voyage avec ou sans hospitalisation à l'étranger. (77).

La colonisation par des EPC a été décrite comme un risque accru de développer à postériori une infection à EPC (72,78–80).



## 4.2 Infection

### 4.2.1 De la colonisation vers l'infection

Seule une minorité de patients colonisés par un germe développe une infection par ce même germe. Cette proportion est influencée par différents facteurs tels que la virulence du pathogène, les mécanismes de défense de l'hôte, les procédures médicales et l'exposition aux antibiotiques (81).

Selon une étude menée par A. Borer *et al.* sur des *Klebsiella pneumoniae* productrices de carbapénémases, 9% des patients initialement colonisés ont développé une infection lors d'une hospitalisation en unité de soins intensifs (82).

Selon une étude menée par L. Kyoung Hwa *et al.* en Corée du Sud de juillet 2018 à juin 2020, le passage du portage à l'infection était de 29,4% aux soins d'urgences et de 31,3% en unité de soins intensifs (83).

### 4.2.2 Facteurs de risque d'infection

Dans la littérature scientifique, le processus de transition de la colonisation à l'infection a été relaté de manière limitée. Cette évolution cruciale dans la dynamique des infections à EPC reste encore peu explorée et nécessite une attention particulière. Plusieurs études ont néanmoins tenté d'apporter des éclaircissements à ce sujet, dont certaines seront discutées dans le cadre de cette thèse. En examinant de près ces travaux antérieurs, nous pouvons mieux appréhender les mécanismes sous-jacents de cette transition et ainsi enrichir notre compréhension des processus infectieux.

L'identification des facteurs de risques d'infection chez les patients préalablement colonisés est essentielle car elle permettrait une meilleure gestion des facteurs de risque modifiables ainsi que l'introduction d'une antibiothérapie empirique adaptée si nécessaire (81).

Parmi les entérobactéries responsables d'infections à EPC, *Klebsiella pneumoniae* est l'espèce la plus fréquemment rencontrée (84). Le passage de colonisation à infection à EPC est majoritairement localisée dans des services hospitaliers particuliers notamment dans des unités de soins intensifs (83), dans le service des urgences, de médecine interne et de chirurgie (85). Une étude menée par A. Cano *et al.*, démontre que le risque d'infection à *K. pneumoniae* productrice de carbapénémases KPC (KPC-*Kp*) est plus important lorsque la



colonisation est récente. Ainsi, plus de 80% des patients infectés à la suite d’une colonisation ont développé l’infection à KPC-*Kp* dans un délai de 15 jours (86). Parmi les facteurs de risques individuels de développer une infection à KPC-*Kp* on peut noter : la présence de dispositifs intravasculaires, une hospitalisation récente (inférieur à 12 mois), ou un contact avec des établissements de santé, un traitement antibiotique récent, inférieur à 3 mois par céphalosporines, fluoroquinolones ou carbapénèmes (87). De plus, il a été mis en évidence un lien entre infection et voyage, immigration et soins médicaux récents dans des zones endémiques telles que les États-Unis, l’Italie, la Grèce, la Turquie et Israël (88).

Selon une autre étude, menée par V. Schechner *et al.*, l’intervalle médian entre le dépistage et un prélèvement clinique positif est de 11 jours, inférieur à 30 jours dans tous les cas et inférieur à 14 jours dans 75 % des cas (81).

Les outils diagnostiques jouent un rôle crucial dans la gestion des risques infectieux, en particulier dans le contexte des EPC. Parmi ces outils, le score de risque Giannella émerge comme un instrument significatif pour évaluer la probabilité de développer une infection. Il est basé sur 4 critères, afin d’identifier les facteurs de risque de contraction d’une bactériémie à *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémase parmi les porteurs rectaux (89) (Tableau 2).

	OR (95% CI)	P-value	Risk score point
Admission to ICU	1.65 (1.05–2.59)	0.03	2
Invasive abdominal procedures	1.87 (1.16–3.04)	0.01	3
Chemotherapy/radiation therapy	3.07 (1.78–5.29)	<0.0001	4
Colonization at site besides stool (risk per each additional site)	3.37 (2.56–4.43)	<0.0001	5 per site

ICU, intensive care unit; OR, odds ratio.

**TABLEAU 2 : ANALYSE DE REGRESSION LOGISTIQUE DES FACTEURS DE RISQUE POUR LE DEVELOPPEMENT D'UNE INFECTION SANGUINE A *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* RESISTANTE AUX CARBAPENEMES (CR-KP) CHEZ LES PORTEURS RECTAUX (90)**

Dans une étude menée par S. Kuang *et al.*, 5,8% des porteurs rectaux d'EPC développent une bactériémie dans les 6 mois suivant le diagnostic de la colonisation. Parmi les facteurs de risque de bactériémie à EPC, la colonisation par une entérobactérie productrice de KPC, la colonisation de plusieurs sites et une chirurgie intra-abdominale récente étaient des facteurs de risque (90).

### 4.3 Limiter la transmission

La dissémination des EPC a des conséquences dommageables, notamment la prolongation de la durée d'hospitalisation qui est elle-même associée à une augmentation des coûts, une diminution des options thérapeutiques et entraînant ainsi une perte de chance pour les patients en cas d'infection (91).

Des études ont démontré que le risque de transmission des EPC au sein des hôpitaux était significatif (92). De plus, la transmission entre les hôpitaux est plus fréquente à l'intérieur des pays qu'entre les pays (93). Face à cette émergence, la France, sous l'égide du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), a émis des recommandations pour maîtriser leur propagation (83,94).

Afin de minimiser la transmission des entérobactéries produisant des EPC et ERC il est préconisé de réaliser des dépistages chez les patients partageant des chambres avec des individus détectés comme porteurs d'EPC, ainsi que chez le personnel soignant les prenant en charge (95).

Une stratégie recommandée consiste à détecter et protéger en identifiant de manière précoce les patients infectés par une EPC suivi de la prévention de la transmission par la mise en œuvre de précautions de contrôle des infections (59). Il s'agit d'une approche pluridisciplinaire qui englobe l'instauration d'une surveillance active des porteurs asymptomatiques, la mise en place de précautions contacts tels que l'utilisation de gants, de blouses, l'isolement des individus identifiés comme porteurs (96), l'éducation et la surveillance des pratiques d'hygiène, l'application de procédure de décontamination des surfaces environnementales ainsi qu'une gestion prudente des antibiotiques (97).

Parmi les précautions les plus rentables pour limiter la dissémination on note : le dépistage ciblé à l'admission pour tout patient ayant été hospitalisé à l'étranger pendant au moins 24h

au cours des 12 derniers mois ; les porteurs d'EPC identifiés ainsi que du personnel infirmier dédié, avec ou sans dépistage hebdomadaire (98).

La mise en application peut permettre d'atteindre une maîtrise maximale de la colonisation et de l'infection à EPC dans des environnements de soins aigus endémiques (99).

En France, le HCSP actualise ses recommandations élargissant les conditions de dépistage des patients à risques à l'admission, ainsi que les modalités de surveillance des patients porteurs de BHRe (94) (Tableau 3).

Situation épidémiologique		PCC dès l'admission	Retard à la mise en place des PCC	Épidémie
		Admission d'un patient connu porteur ou patient hospitalisé à l'étranger	Porteur pris en charge en précautions standard à son admission (découverte fortuite)	Au moins un cas secondaire
Porteur	Précautions d'hygiène	Chambre individuelle avec WC + PCC*	Chambre individuelle avec WC + PCC	Chambre individuelle avec WC + PCC
	Organisation des soins	Selon l'analyse de risque : - Personnel dédié - Renfort en personnel - Marche en avant	Selon l'analyse de risque : - Personnel dédié - Renfort en personnel - Marche en avant	Trois secteurs distincts avec personnels dédiés : - secteur porteurs, - secteur contact, - secteur indemnes (nouveaux admis)
	Admissions	Poursuivies	Poursuivies	Poursuivies, entrants orientés selon statut vers secteurs porteurs, contacts ou indemnes
Patient contact	Précautions d'hygiène	PS**	PS	PS dans le secteur dédié
	Dépistages	Hebdomadaires tant que le porteur est présent.  Puis un dépistage hors exposition (idéalement après 4 à 7 jours ou à la sortie du contact), puis arrêt.	Hebdomadaires tant que le porteur est présent. Puis un dépistage hors exposition (idéalement après 4 à 7 jours ou à la sortie du contact), puis arrêt.	Hebdomadaires tant que l'épidémie n'est pas contrôlée et tant qu'au moins un porteur est présent.  Puis au moins 3 dépistages hebdomadaires hors exposition.
	Technique dépistage	Culture	PCR souhaitable pour le 1 <sup>er</sup> dépistage (ou à défaut culture), puis culture.	PCR ou culture
	Transfert des contacts	Possible sans restriction.	Possible après au moins un dépistage négatif des contacts présents dans l'unité.	Seulement si nécessaire et après au moins un dépistage négatif. Sans restriction après 3 dépistages négatifs hors exposition.
	Précautions d'hygiène si transfert	PS	Chambre individuelle + PCC jusqu'à au moins 2 dépistages négatifs hors exposition	Chambre individuelle + PCC jusqu'à au moins 3 dépistages négatifs hors exposition
	Réhospitalisation	Précautions standard et pas de dépistage	Précautions standard et pas de dépistage	PCC jusqu'à au moins 3 dépistages négatifs hors exposition
Identification informatique en cas de réadmission	Uniquement le porteur	Uniquement le porteur	Patients contacts n'ayant pas eu 3 dépistages négatifs hors exposition et porteurs	
Antibiotiques	Limités au strict nécessaire Après avis référent	Limités au strict nécessaire Après avis référent	Limités au strict nécessaire Après avis référent	

\*PCC : Précautions complémentaires contact, \*\*PS : précautions standard

**TABLEAU 3 : MESURE DE CONTROLE DE LA TRANSMISSION CROISEE SELON LES MODALITES DE PRISE EN CHARGE DU PATIENT PORTEUR DEPUIS SON ADMISSION ET SELON LA SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE (95)**

## 5. Bibliographie

1. Kaderabkova N, Bharathwaj M, Furniss RCD, Gonzalez D, Palmer T, Mavridou DAI. The biogenesis of  $\beta$ -lactamase enzymes. *Microbiology*. 9 août 2022;168(8):001217.
2. Huemer M, Mairpady Shambat S, Brugger SD, Zinkernagel AS. Antibiotic resistance and persistence—Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep*. 3 déc 2020;21(12):e51034.
3. Davies J, Davies D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*. sept 2010;74(3):417-33.
4. Li LG, Zhang T. Plasmid-mediated antibiotic resistance gene transfer under environmental stresses: Insights from laboratory-based studies. *Sci Total Environ*. 20 août 2023;887:163870.
5. Lerminiaux NA, Cameron ADS. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *Can J Microbiol*. janv 2019;65(1):34-44.
6. Larsson DGJ, Flach CF. Antibiotic resistance in the environment. *Nat Rev Microbiol*. mai 2022;20(5):257-69.
7. Hernando-Amado S, Coque TM, Baquero F, Martínez JL. Defining and combating antibiotic resistance from One Health and Global Health perspectives. *Nat Microbiol*. sept 2019;4(9):1432-42.
8. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2022. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240062702>
9. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
10. Wilke MS, Lovering AL, Strynadka NC.  $\beta$ -Lactam antibiotic resistance: a current structural perspective. *Curr Opin Microbiol*. 1 oct 2005;8(5):525-33.
11. Tamma PD, Doi Y, Bonomo RA, Johnson JK, Simner PJ, Antibacterial Resistance Leadership Group. A Primer on AmpC  $\beta$ -Lactamases: Necessary Knowledge for an Increasingly Multidrug-resistant World. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 27 sept 2019;69(8):1446-55.
12. Jacoby GA. AmpC  $\beta$ -Lactamases. *Clin Microbiol Rev*. janv 2009;22(1):161-82.

13. Bush K, Bradford PA. Epidemiology of  $\beta$ -Lactamase-Producing Pathogens. Clin Microbiol Rev. 26 févr 2020;33(2):e00047-19.
14. Brissot E, Villate A, Alsuliman T, Beauvais D, Bonnin A, Mear JB, et al. Dépistage des bactéries multirésistantes (BMR) et hautement résistantes émergentes (BHRe) aux antibiotiques en allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bull Cancer (Paris). janv 2020;107:S7-11.
15. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, et al. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections: Lowering Mortality by Antibiotic Combination Schemes and the Role of Carbapenems. Antimicrob Agents Chemother. avr 2014;58(4):2322-8.
16. Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 déc 2019;69(Suppl 7):S565-75.
17. Tilahun M, Kassa Y, Gedefie A, Ashagire M. Emerging Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infection, Its Epidemiology and Novel Treatment Options: A Review. Infect Drug Resist. 2021;14:4363-74.
18. Latibeaudiere R, Rosa R, Laowansiri P, Arheart K, Namias N, Munoz-Price LS. Surveillance Cultures Growing Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Predict the Development of Clinical Infections: A Retrospective Cohort Study. Clin Infect Dis. 1 févr 2015;60(3):415-22.
19. Kim NH, Han WD, Song KH, Seo HK, Shin M jin, Kim TS, et al. Successful containment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae by strict contact precautions without active surveillance. Am J Infect Control. déc 2014;42(12):1270-3.
20. Lledo W, Hernandez M, Lopez E, Molinari OL, Soto RQ, Hernandez E, et al. Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58(10):256-8.
21. Foschi C, Gaibani P, Lombardo D, Re MC, Ambretti S. Rectal screening for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a proposed workflow. J Glob Antimicrob Resist. 1 juin 2020;21:86-90.
22. Bonten MJ, Weinstein RA. The role of colonization in the pathogenesis of nosocomial infections. Infect Control Hosp Epidemiol. mars 1996;17(3):193-200.
23. Tischendorf J, de Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. Am J Infect Control. 1 mai 2016;44(5):539-43.
24. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. Am J Infect Control. juin 2006;34(5):S20-8.
25. De Angelis G, Del Giacomo P, Posteraro B, Sanguinetti M, Tumbarello M. Molecular Mechanisms, Epidemiology, and Clinical Importance of  $\beta$ -Lactam Resistance in Enterobacteriaceae. Int J Mol Sci. 18 juill 2020;21(14):5090.

26. Tompkins K, van Duin D. Treatment for carbapenem-resistant Enterobacterales infections: Recent advances and future directions. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* oct 2021;40(10):2053-68.
27. El-Gamal MI, Brahim I, Hisham N, Aladdin R, Mohammed H, Bahaeldin A. Recent updates of carbapenem antibiotics. *Eur J Med Chem.* 5 mai 2017;131:185-95.
28. Philippon A, Arlet G. Enterobacteriaceae and beta-lactams : wild susceptibility patterns. *Pathol Biol (Paris).* avr 2012;60(2):112-26.
29. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, et al. Comparative Review of the Carbapenems: Drugs. 2007;67(7):1027-52.
30. Manageiro V, Romão R, Moura IB, Sampaio DA, Vieira L, Ferreira E, et al. Molecular Epidemiology and Risk Factors of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Isolates in Portuguese Hospitals: Results From European Survey on Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE). *Front Microbiol.* 27 nov 2018;9:2834.
31. Patrier J, Timsit JF. Carbapenem use in critically ill patients. *Curr Opin Infect Dis.* févr 2020;33(1):86-91.
32. Pascale R, Giannella M, Bartoletti M, Viale P, Pea F. Use of meropenem in treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 3 oct 2019;17(10):819-27.
33. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care.* 2010;14(3):R113.
34. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 16 mai 1980;289(1036):321-31.
35. Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem Resistance: A Review. *Med Sci.* 21 déc 2017;6(1):1.
36. Vrancianu CO, Dobre EG, Gheorghe I, Barbu I, Cristian RE, Chifiriuc MC. Present and Future Perspectives on Therapeutic Options for Carbapenemase-Producing Enterobacterales Infections. *Microorganisms.* 31 mars 2021;9(4):730.
37. Sawa T, Kooguchi K, Moriyama K. Molecular diversity of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. *J Intensive Care.* 28 janv 2020;8:13.
38. Carattoli A. Plasmids and the spread of resistance. *Int J Med Microbiol.* août 2013;303(6-7):298-304.
39. Garcillán-Barcia MP, Redondo-Salvo S, de la Cruz F. Plasmid classifications. *Plasmid.* mai 2023;126:102684.
40. Kopotsa K, Osei Sekyere J, Mbelle NM. Plasmid evolution in carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a review. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1457(1):61-91.

41. García-Betancur JC, Appel TM, Esparza G, Gales AC, Levy-Hara G, Cornistein W, et al. Update on the epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 1 févr 2021;19(2):197-213.
42. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Épidémiologie, détection et identification des entérobactéries productrices de carbapénèmases. *Feuillet Biol.* 1 mai 2013;312.
43. Antunes NT, Fisher JF. Acquired Class D  $\beta$ -Lactamases. *Antibiotics.* 21 août 2014;3(3):398-434.
44. Koirala J, Tyagi I, Guntupalli L, Koirala S, Chapagain U, Quarshie C, et al. OXA-23 and OXA-40 producing carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Central Illinois. *Diagn Microbiol Infect Dis.* mai 2020;97(1):114999.
45. Poirel L, Pitout JD, Nordmann P. Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. *Future Microbiol.* oct 2007;2(5):501-12.
46. Niveaux élevés de résistance aux antibiotiques dans le monde  
<https://www.who.int/fr/news/item/29-01-2018-high-levels-of-antibiotic-resistance-found-worldwide-new-data-shows>
47. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* mars 2018;18(3):318-27.
48. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* sept 2014;20(9):821-30.
49. Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 déc 2019;69(Suppl 7):S521-8.
50. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae - PMC <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6113871/>
51. Novel Carbapenem-Hydrolyzing  $\beta$ -Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of *Klebsiella pneumoniae* <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/aac.45.4.1151-1161.2001>
52. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* 1 sept 2013;13(9):785-96.
53. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of Oxacillinase-Mediated Resistance to Imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2004;48(1):15-22.
54. Abbas M, Cherkaoui A, Fankhauser-Rodriguez C, Schrenzel J, Harbarth S. Epidemiology and clinical implications of carbapenemase-producing bacteria in Switzerland. *Rev Médicale Suisse.* 25 avr 2012;8:882-4, 886.

55. Lutgring JD, Zhu W, Man TJB de, Avillan JJ, Anderson KF, Lonsway DR, et al. Phenotypic and Genotypic Characterization of Enterobacteriaceae Producing Oxacillinase-48-Like Carbapenemases, United States - Volume 24, Number 4—April 2018 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC.  
[https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/24/4/17-1377\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/24/4/17-1377_article)
56. Boyd SE, Holmes A, Peck R, Livermore DM, Hope W. OXA-48-Like  $\beta$ -Lactamases: Global Epidemiology, Treatment Options, and Development Pipeline. *Antimicrob Agents Chemother.* 66(8):e00216-22.
57. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother.* 1 juill 2012;67(7):1597-606.
58. Brink AJ. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally. *Curr Opin Infect Dis.* déc 2019;32(6):609-16.
59. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J Infect Dis.* 15 févr 2017;215(suppl\_1):S28-36.
60. Cloning and Characterization of blaVIM, a New Integron-Borne Metallo- $\beta$ -Lactamase Gene from a *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolate  
<https://journals.asm.org/doi/epdf/10.1128/aac.43.7.1584?src=getftr>
61. Hishinuma T, Uchida H, Tohya M, Shimojima M, Tada T, Kirikae T. Emergence and spread of VIM-type metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Japan. *J Glob Antimicrob Resist.* déc 2020;23:265-8.
62. Hansen GT. Continuous Evolution: Perspective on the Epidemiology of Carbapenemase Resistance Among Enterobacterales and Other Gram-Negative Bacteria. *Infect Dis Ther.* mars 2021;10(1):75-92.
63. Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirel L, Segre JA, et al. Carbapenemase-Producing Organisms: A Global Scourge. *Clin Infect Dis.* 3 avr 2018;66(8):1290-7.
64. Characterization of a New Metallo- $\beta$ -Lactamase Gene, blaNDM-1, and a Novel Erythromycin Esterase Gene Carried on a Unique Genetic Structure in *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 14 from India  
<https://journals.asm.org/doi/epdf/10.1128/aac.00774-09?src=getftr>
65. Nordmann P, Poirel L, Walsh TR, Livermore DM. The emerging NDM carbapenemases. *Trends Microbiol.* 1 déc 2011;19(12):588-95.
66. Kassis-Chikhani N, Saliba F, Carbonne A, Neuville S, Decre D, Sengelin C, et al. Extended measures for controlling an outbreak of VIM-1 producing imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a liver transplant centre in France, 2003–2004. *Eurosurveillance.* 18 nov 2010;15(46):19713.
67. SPF. Episodes impliquant des EPC en France. Situation épidémiologique du 31 décembre 2015 <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/episodes-impliquant-des-epc-en-france.-situation-epidemiologique-du-31-decembre-2015>



68. SPF. Caractéristiques et évolution des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) isolées en France, 2012-2020  
<https://www.santepubliquefrance.fr/import/caracteristiques-et-evolution-des-souches-d-enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-epc-isolees-en-france-2012-2020>
69. Antibiorésistance en France en 2021 : une menace sous surveillance / Antimicrobial resistance in France in 2021: A threat under close observation. 2021;
70. Sorbara MT, Dubin K, Littmann ER, Moody TU, Fontana E, Seok R, et al. Inhibiting antibiotic-resistant Enterobacteriaceae by microbiota-mediated intracellular acidification. *J Exp Med*. 7 janv 2019;216(1):84-98.
71. Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N, Riesenberk K, Schlaeffer F, Trabelsi Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carriage. *Infect Control Hosp Epidemiol*. janv 2012;33(1):14-9.
72. Vink JP, Otter JA, Edgeworth JD. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae – once positive always positive? *Curr Opin Gastroenterol*. janv 2020;36(1):9-16.
73. Shorten RJ, Ashcroft P, Dodgson AR. Rectal swab screening for the detection of carriage of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Hosp Infect*. 1 oct 2016;94(2):131-2.
74. O'Connor C, Kiernan MG, Finnegan C, O'Hara M, Power L, O'Connell NH, et al. An optimized work-flow to reduce time-to-detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) using direct testing from rectal swabs. *Bioengineered*. 4 mai 2017;8(3):217-24.
75. Campos-Madueno EI, Moradi M, Eddoubaji Y, Shahi F, Moradi S, Bernasconi OJ, et al. Intestinal colonization with multidrug-resistant Enterobacterales: screening, epidemiology, clinical impact, and strategies to decolonize carriers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. mars 2023;42(3):229-54.
76. Zhao Z chang, Xu X hong, Liu M bai, Wu J, Lin J, Li B. Fecal carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a Chinese university hospital. *Am J Infect Control*. mai 2014;42(5):e61-64.
77. Bar Ilan M, Kjerulf A. Who should be screened for carbapenemase-producing Enterobacterales and when? A systematic review. *J Hosp Infect*. déc 2023;142:74-87.
78. Tang SSL, Chee E, Teo JQ, Chlebicki MP, Kwa ALH. Incidence of a subsequent carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection after previous colonisation or infection: a prospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents*. juin 2021;57(6):106340.
79. Ferrer R, Soriano A, Cantón R, Del Pozo JL, García-Vidal C, Garnacho-Montero J, et al. A systematic literature review and expert consensus on risk factors associated to infection progression in adult patients with respiratory tract or rectal colonisation by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter*. oct 2022;35(5):455-67.

80. Mo Y, Hernandez-Koutoucheva A, Musicha P, Bertrand D, Lye D, Ng OT, et al. Duration of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Carriage in Hospital Patients. *Emerg Infect Dis.* sept 2020;26(9):2182-5.
81. Schechner V, Kotlovsky T, Kazma M, Mishali H, Schwartz D, Navon-Venezia S, et al. Asymptomatic rectal carriage of blaKPC producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: who is prone to become clinically infected? *Clin Microbiol Infect.* 1 mai 2013;19(5):451-6.
82. Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S, Nativ R, Riesenberk K, Livshiz-Riven I, et al. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant *K pneumoniae*. *Am J Infect Control.* juin 2012;40(5):421-5.
83. Lee KH, Kim D, Hong JS, Park SY, Cho NH, Kim MN, et al. Prevalence of carbapenemase producing Enterobacteriales colonization and risk factor of clinical infection. *J Infect Public Health.* nov 2023;16(11):1860-9.
84. Pintos-Pascual I, Cantero-Caballero M, Rubio EM, Sánchez-Romero I, Asensio-Vegas Á, Ramos-Martínez A. Epidemiología y clínica de las infecciones y colonizaciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas en un hospital de tercer nivel. *Rev Esp Quimioter.* 2020;33(2):122-9.
85. Brañas P, Gil M, Villa J, Orellana MÁ, Chaves F. Epidemiología molecular de las infecciones/colonizaciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas en un hospital de Madrid. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* févr 2018;36(2):100-3.
86. Cano Á, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Torre-Giménez J, Gracia-Ahufinger I, Natera AM, et al. Association between Timing of Colonization and Risk of Developing *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* Infection in Hospitalized Patients. *Microbiol Spectr.* 10(2):e01970-21.
87. Bassetti M, Peghin M. How to manage KPC infections. *Ther Adv Infect Dis.* 2020;7:2049936120912049.
88. Bassetti M, Carnelutti A, Peghin M. Patient specific risk stratification for antimicrobial resistance and possible treatment strategies in gram-negative bacterial infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2 janv 2017;15(1):55-65.
89. Giannella M, Treccarichi EM, De Rosa FG, Del Bono V, Bassetti M, Lewis RE, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* déc 2014;20(12):1357-62.
90. Kang SW, Park S, Kim AR, Han J, Lee J, Seo H, et al. Clinical Characteristics of and Risk Factors for Subsequent Carbapenemase-producing Enterobacteriales (CPE) Bacteraemia in Rectal CPE Carriers. *Int J Antimicrob Agents.* nov 2023;62(5):106959.
91. Hilliquin D, Lomont A, Zahar JR. Cohorting for preventing the nosocomial spread of Carbapenemase-Producing Enterobacteriales, in non-epidemic settings: is it mandatory? *J Hosp Infect.* 18 avr 2020;S0195-6701(20)30197-3.

92. Phee L, Paget S, Jacques J, Bharathan B, El-Mugamar H, Sivaramakrishnan A. Carbapenemase-producing organism (CPO) colonisation at a district general hospital: universal screening may help reduce transmission. *Infect Prev Pract*. 20 août 2021;3(3):100164.
93. David S, Reuter S, Harris SR, Glasner C, Feltwell T, Argimon S, et al. Epidemic of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Europe is driven by nosocomial spread. *Nat Microbiol*. 1 nov 2019;4(11):1919-29.
94. HCSP. Actualisation des recommandations relatives aux BHRé. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2019 déc  
[shttps://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=758](https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=758)
95. Chang E, Chang HE, Shin IS, Oh YR, Kang CK, Choe PG, et al. Investigation on the transmission rate of carbapenemase-producing carbapenem-resistant Enterobacterales among exposed persons in a tertiary hospital using whole-genome sequencing. *J Hosp Infect*. juin 2022;124:1-8.
96. Tsioutis C, Eichel VM, Mutters NT. Transmission of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae*: the role of infection control. *J Antimicrob Chemother*. 29 janv 2021;76(Suppl 1):i4-11.
97. Toth DJA, Khader K, Beams A, Samore MH. Model-based Assessment of the Effect of Contact Precautions Applied to Surveillance-detected Carriers of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Long-term Acute Care Hospitals. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 oct 2019;69(Suppl 3):S206-13.
98. Kardaś-Słoma L, Fournier S, Dupont JC, Rochaix L, Birgand G, Zahar JR, et al. Cost-effectiveness of strategies to control the spread of carbapenemase-producing Enterobacterales in hospitals: a modelling study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 19 sept 2022;11(1):117.
99. Spyridopoulou K, Psychogiou M, Sypsa V, Miriagou V, Karapanou A, Hadjihannas L, et al. Containing Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in an endemic setting. *Antimicrob Resist Infect Control*. 6 juill 2020;9:102.

## PARTIE II : Article

### 1. Introduction

En 2017, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié une liste de 12 agents pathogènes résistants aux antibiotiques nécessitant une gestion prioritaire, afin de favoriser la recherche et le développement de nouvelles molécules (1). En effet, la dissémination des bactéries multi-résistantes (BMR) et des bactéries hautement résistantes et émergentes (BHRe) associée à une utilisation massive d'antibiotiques, constitue un enjeu de taille (2,3). La résistance diffuse dans divers écosystèmes que sont la médecine humaine, la médecine vétérinaire et l'environnement. Ce phénomène est favorisé par le transfert latéral de gènes (TLG) à travers des éléments génétiques mobiles tels que les plasmides (4,5). La propagation de clones résistants peut influencer la composition et la diversité de la population bactérienne dans les différents biotopes, favorisant potentiellement la prédominance de souches résistantes au détriment des souches sensibles aux antibiotiques (6).

Les carbapénèmes sont des antibiotiques de dernier recours contre les infections bactériennes à BMR (7). Il existe au moins trois mécanismes de résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries, le principal étant la production de carbapénémases (8). Les Entérobactéries Productrices de Carbapénémases (EPC) suscitent donc une attention particulière (9) en raison de leur capacité à hydrolyser l'ensemble des molécules de la classe des  $\beta$ -lactamines (10). Les infections causées par les EPC sont associées à une morbidité élevée, réduisant ainsi les options thérapeutiques disponibles. Parallèlement, les nouvelles molécules présentent des limitations en termes de couverture d'activité (11,12). L'exposition à un environnement riche en EPC accroît le risque de colonisation, soulignant l'importance du dépistage et des mesures d'hygiène (13,14). Le tube digestif constitue le réservoir des entérobactéries, il représente un site privilégié de colonisation des EPC, bien que ces dernières aient également la capacité de coloniser les voies urinaires. A l'heure actuelle, la stratégie de dépistage des EPC repose sur l'écouvillonnage rectal, permettant ainsi de détecter la colonisation au niveau digestif. En effet, la colonisation par une bactérie est considérée comme une condition préalable et propice à une éventuelle infection par le même germe (15–17). Néanmoins, les mesures dans lesquelles les individus colonisés peuvent contracter une infection par les EPC demeurent incertaine (18).

Les objectifs de cette étude sont d'examiner l'épidémiologie récente à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM) des cas de colonisations et d'infections par les EPC, ainsi que les facteurs de risque d'infection par les EPC chez les patients auparavant colonisés.

## 2. Matériel et méthodes

### 2.1 Conception de l'étude et patients inclus

L'étude rétrospective observationnelle et multicentrique sur les EPC est une étude concernant les centres de l'AP-HM représentés par le Centre Hospitalier de la Timone, l'Hôpital Nord, l'Hôpital de la Conception et les Hôpitaux Sud à Marseille, France. Les patients présentant une EPC dans leur prélèvement clinique et/ou dans leur prélèvement de dépistage entre le 1<sup>er</sup> janvier 2018 et le 31 décembre 2023, soit sur une période de six ans, étaient éligibles.

Les informations ont été collectées à l'aide du logiciel interne de l'Institut Hospitalo-Universitaire-Méditerranée Infection (IHU), nommé NexLabs® (Technidata, Meylan, France). Des extractions de données ont été effectuées pour la période sélectionnée avant d'être transférées dans une feuille de calcul Microsoft Excel. Les données épidémiologiques recueillies pour chaque patient comprennent le sexe, l'âge et le service d'hospitalisation (divisé en service de Médecine, Oncohématologie, Chirurgie, Urgences ou Unités de soins intensifs). Les données microbiologiques collectées comprennent les prélèvements de dépistage rectal et ceux issus d'autres types de prélèvements cliniques.

Le prélèvement de dépistage rectal s'effectue par écouvillon rectal afin de recueillir des échantillons de matières fécales et de micro-organismes présents dans le rectum. Cette méthode est utilisée pour détecter la présence d'EPC dans l'intestin, même si ces bactéries peuvent être présentes sans causer d'infection. En revanche les prélèvements dits « cliniques » sont réalisés dans le but de diagnostiquer une infection ailleurs que dans le réservoir digestif, comme par exemple les voies urinaires, les tissus profonds, le sang ou les voies respiratoires. Il est essentiel de faire la distinction entre ces 2 types de prélèvements afin d'interpréter correctement les résultats microbiologiques de notre étude.

Dans cette étude, les patients étaient considérés comme « colonisés » s'ils avaient eu un prélèvement de dépistage positif à EPC ou une urine positive présentant une concentration en globules blancs inférieure à  $10/\text{mm}^3$  étant donné que nous ne disposions pas des informations cliniques complètes des patients. En revanche, les patients étaient considérés comme « infectés » par une EPC si cette dernière était détectée dans tout autre échantillon comme les urines, les prélèvements superficiels, profonds, sanguins ou respiratoires. De plus, nous avons vérifié que les échantillons superficiels correspondaient effectivement à des infections superficielles et non à des prélèvements de dépistage superficiel, en nous appuyant sur les informations disponibles lors du prélèvement.

Pour chaque patient initialement colonisé par une EPC, nous avons recherché la présence ultérieure d'un échantillon clinique positif indiquant une infection. De plus, si un patient était initialement infecté par une EPC, nous avons vérifié s'il avait eu un échantillon de dépistage négatif ou positif avant ou après le premier échantillon clinique. Ainsi, les patients pouvaient être colonisés avant d'être infectés, infectés avec un test de dépistage ultérieur, ou infectés sans colonisation préalable.

L'espèce bactérienne ainsi que le type de carbapénémase étaient documentés pour chaque prélèvement positif. Dans cette étude, les souches isolées furent regroupées en cinq groupes comme suit : *Klebsiella spp* (comprenant *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella variicola*, *Klebsiella aerogenes* et *Klebsiella oxytoca*), *Citrobacter spp* (comprenant *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri* et *Citrobacter armalonaticus*), *Enterobacter cloacae complex*, *Escherichia coli* et *Serratia marcescens*.

Il est important de souligner que lors de la collecte des données, nous avons pris en considération la possibilité qu'un même échantillon puisse être positif pour deux espèces d'EPC et qu'une seule espèce puisse produire deux types différents de carbapénémases.

## 2.2 Procédures et techniques microbiologiques

Dans les laboratoires de l'IHU, la recherche des Bactéries Multi-Résistantes et des Bactéries Hautement Résistantes et Emergentes (BMR-BHRe) est réalisée sur demande spécifique.

- Pour détecter spécifiquement les bactéries productrices de carbapénémases, les écouvillons rectaux sont ensemencés sur des géloses spécifiques : mSuperCARBA™ (CHROMagar™, EMM Life Science, Swede). Cette méthode utilise un milieu de culture chromogène sélectif et différentiel utilisé pour une détection qualitative directe des Entérobactéries Résistantes aux Carbapénèmes (ERC). Après incubation en atmosphère aérobie à 35-37°C pendant 18 à 24h, les colonies sont analysées par spectrométrie de masse MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation/Time Of Flight) (MALDI Biotyper® Bruker Daltonik, Allemagne). Si l'identification correspond à l'un des microorganismes recherchés, un antibiogramme est réalisé pour déterminer la suite des analyses microbiologiques.
- Les prélèvements cliniques nécessitent une identification bactérienne selon des critères spécifiques propres à chaque échantillon. A chaque fois qu'une entérobactérie est identifiée, un antibiogramme est effectué pour guider les étapes suivantes de l'analyse.

Une résistance aux carbapénèmes, tels que l'imipénème et/ou l'ertapénème, identifiée lors de l'antibiogramme, indique potentiellement la production de carbapénémase. Selon la CASFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie), la concentration critique catégorisant l'imipénème de résistant est équivalent à une CMI > 4mg/L et une CMI > 0.5mg/L pour l'ertapénème. Cette résistance nécessite la mise en œuvre d'un test chromatographique, tel que le RAPIDEC® Carba NP (Carbapenemase Nordmann-Poirel) (BioMérieux, Marcy-l'Etoile, France), contenant un révélateur colorimétrique qui réagit en changeant de couleur en réponse à une baisse de pH, indiquant ou non la présence d'une carbapénémase. Un résultat positif à ce test entraîne la réalisation d'un second test, le NG-Test CARBA-5 (NG Biotech, Guipry, France), un test immuno-chromatographique conçu pour détecter les cinq carbapénémases majeures : OXA-48, KPC, NDM, VIM et IMP. Ce dernier est suivi d'un test de confirmation par PCR en temps réel (RT-PCR) en biologie moléculaire. Les réactifs de PCR incluent des amorces spécifiques pour les gènes des carbapénémases *bla*<sub>KPC</sub>, *bla*<sub>OXA-48</sub>, *bla*<sub>NDM</sub>, et *bla*<sub>VIM/IMP</sub>.

## 2.3 Analyse statistique

Sur l'ensemble de la cohorte, les données ont été décrites selon l'année. Dans le sous-groupe des sujets présentant la mise en évidence d'une colonisation, les sujets ayant développé une infection ont été comparés aux sujets n'ayant pas développé d'infection. Les carbapénémases produites ont été décrites selon le germe identifié. Pour cela, les résultats des prélèvements de colonisation comprenant le dépistage rectal ou la colonisation urinaire ainsi que les prélèvements cliniques, ont été comptabilisés.

Pour les sujets présentant à la fois un prélèvement de dépistage et d'infection positifs, seul le résultat objectivant la colonisation a été comptabilisé afin de prévenir tout double comptage et de garantir l'indépendance des observations. En effet, la majorité des patients sont colonisés puis infectés par la même bactérie portant la même carbapénémase.

Enfin, la probabilité de développer une infection à EPC chez les sujets préalablement colonisés a été décrite selon l'année et l'enzyme, correspondant à la valeur prédictive positive (VPP). La VPP réelle prend en considération uniquement les patients pour lesquels un prélèvement de colonisation positif précède le prélèvement infectieux.

En revanche, la VPP théorique inclut également les patients pour lesquels un test de dépistage est positif après le prélèvement infectieux, considérant que ces patients étaient en fait déjà colonisés sans que la documentation ne soit disponible. Par ailleurs, les VPP réelle et théorique ont été calculées de la même manière en excluant les échantillons urinaires, ce qui permet d'éviter les biais d'échantillonnage, étant entendu que la catégorisation en colonisation ou en infection des voies urinaires ne tient pas compte des informations cliniques des patients.

Les variables continues ont été décrites par leur moyenne et écart-type, médiane et intervalle interquartile, et valeurs minimum et maximum. Elles ont été comparées par le test non paramétrique de Wilcoxon. Les variables catégorielles ont été décrites par leur effectif et pourcentage et ont été comparées par le test du chi-deux ou par le test de Fisher, selon les conditions d'applications. Les tests ont été réalisés en situation bilatérale et ont été considérés comme statistiquement significatifs pour  $p \leq 0,05$ . L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel R (version 4.2.0).



## 3. Résultats

### 3.1 Caractéristiques des patients :

Entre 2018 et 2023, 243 patients ont présenté au moins un prélèvement avec une EPC.

Parmi les 243 patients inclus dans l'étude, 155 étaient de sexe masculin (63,8%) et 88 étaient de sexe féminin (36,2%). La médiane d'âge des patients était de 66 ans [52-78].

Les patients étaient répartis comme suit : 124 (51%) à l'Hôpital de la Timone, 75 (30,8%) à l'Hôpital Nord, 41 (16,9%) à l'Hôpital de la Conception et 3 (1,2%) aux Hôpitaux Sud. Leur répartition par service hospitalier était la suivante : 92 (37,8%) en service de Médecine, 87 (35,8%) en USI, 35 (14,4%) en Chirurgie, 15 (6,2%) aux Urgences et 14 (5,7%) en Oncohématologie (Tableau 1).

Les EPC ont été découvertes dans 53,1% (129/243) des cas lors de prélèvements de dépistage rectaux et dans 46,9% (114/243) des cas lors de prélèvements cliniques.

Parmi les 243 patients, 151 ont eu un prélèvement clinique positif, dont 85 (56,2%) des échantillons d'urine, 19 (12,6%) hémocultures, 23 (15,2%) échantillons respiratoires, 15 (9,9%) prélèvements profonds, 9 (3,5%) prélèvements superficiels (Tableau 4).

En tenant compte des critères de colonisation et d'infection urinaire (voir Matériel et Méthodes), 20/243 (8,2%) patients présentaient une colonisation urinaire et 65/243 (26,7%) patients une infection urinaire.

Parmi les 243 patients, 149 (61,3%) étaient colonisés, dont 129 au niveau rectal et 20 au niveau urinaire. En ce qui concerne les infections, 131 (53,9%) patients ont présenté une infection, comprenant 94 patients avec un prélèvement infectieux initial, 36 avec un prélèvement de dépistage positif précédant le prélèvement infectieux et 1 patient avec un prélèvement de colonisation urinaire précédant le prélèvement infectieux. Par conséquent, 37 patients ont présenté à la fois un échantillon de colonisation et un échantillon clinique répondant aux critères d'infection positifs.

Parmi les 149 patients colonisés, 139 (93,3%) avaient des prélèvements positifs pour 1 espèce bactérienne d'EPC, tandis que 10 (6,7%) étaient positifs pour au moins 2 espèces d'EPC distinctes.

Concernant les 131 patients ayant présenté une infection, 128 (97,7%) présentaient des prélèvements positifs pour 1 espèce d'EPC, tandis que 3 (2,3%) étaient positifs pour au moins

2 espèces d'EPC différentes.

Parmi les 37 patients infectés à la suite d'une colonisation, 3 (8.1%) présentaient 2 prélèvements positifs à 2 bactéries différentes avec les mêmes carbapénémases.

De plus parmi les 243 patients, 3 patients présentaient des EPC porteurs de deux carbapénémases distinctes : 2 patients étaient colonisés à *Citrobacter spp* producteur de NDM et OXA-48 et 1 patient était colonisé puis infecté par une *Klebsiella spp* productrice de NDM et OXA-48.

Au total, 258 souches bactériennes différentes furent isolées chez les 243 patients inclus dans cette étude.

		<b>N = 243<sup>†</sup></b>
<i>Age au diagnostique</i>		
	Médiane (EI)	<b>66</b> (52 - 78)
	Min - Max	0 - 101
<i>Sexe</i>		
	Homme	<b>155</b> (63,8%)
	Femme	<b>88</b> (36,2%)
<i>Service</i>		
	Médecine	<b>92</b> (37,8%)
	USI	<b>87</b> (35,8%)
	Chirurgie	<b>35</b> (14,4%)
	Urgences	<b>15</b> (6,2%)
<i>Site de dépistage</i>	Onco-hématologie	<b>14</b> (5,7%)
	Rectal	<b>129</b> (86,6%)
	Urinaire	<b>20</b> (13,4%)
<i>Site d'infection</i>		
	<i>Urines</i>	<b>85</b> (56,2%)
	<i>Respiratoire</i>	<b>23</b> (15,2%)
	<i>Hémocultures</i>	<b>19</b> (12,5%)
	<i>Profond</i>	<b>15</b> (9,9%)
	Biopsie hépatique	2
	Liquide d'ascite	2
	Liquide articulaire	1
	Liquide biliaire	1
	Liquide de drain (abcès de cuisse)	1
Liquide de conservation organe	2	
<i>Superficiel</i>	LCR	1
	Os	4
	Placenta	1
		<b>9</b> (5,9%)
	Ecouvillon cutané	8
	Prélèvement sous-cutané	1

**TABLEAU 4 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ET DES PRELEVEMENTS (IHU MEDITERRANEE INFECTION)**

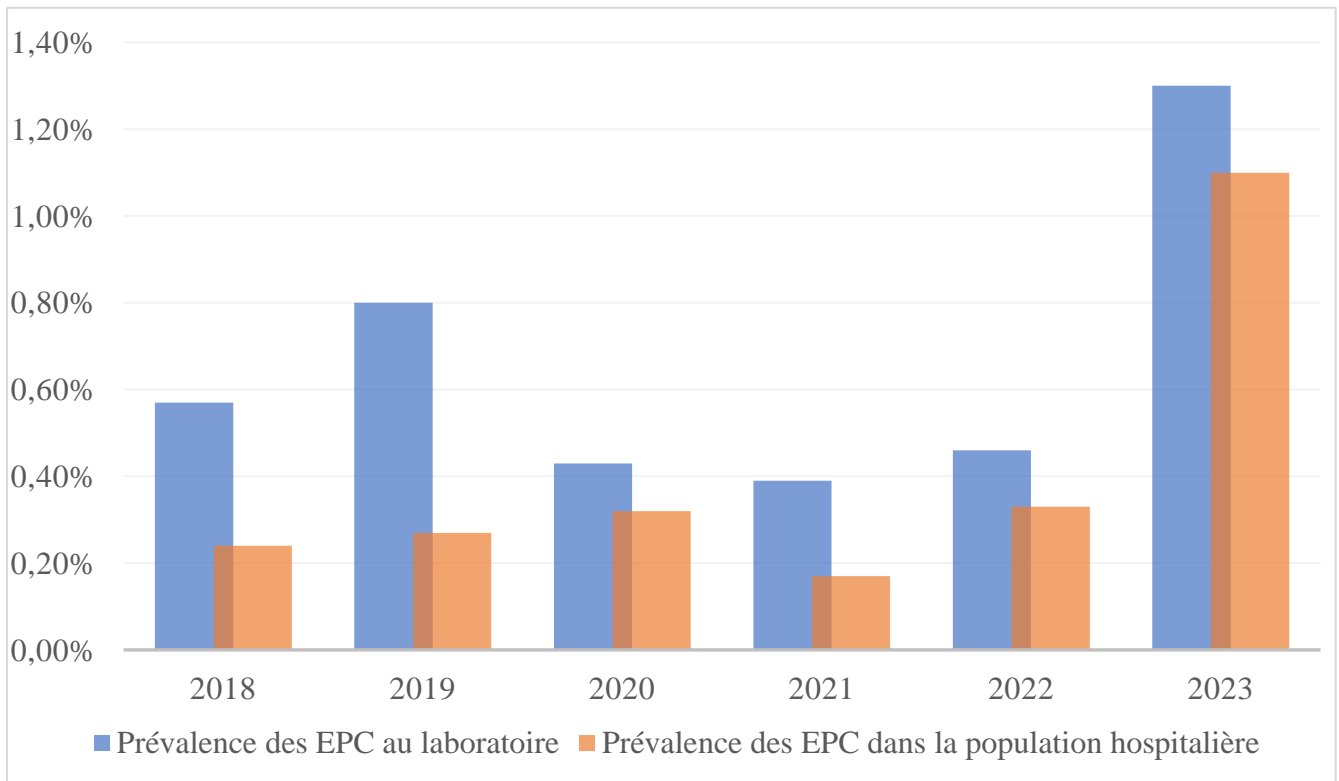
### 3.2 Evolution de la prévalence des EPC au cours du temps :

Entre 2018 et 2023, 115 733 entérobactéries furent isolées chez 58 622 patients à l'IHU Méditerranée Infection. Parmi ces isolats, 784 étaient des EPC, affectant 243 patients. Ainsi la prévalence des EPC s'élève à 0,7% (784/115 733) au laboratoire à 0,4% au sein de la population hospitalière (243/58 622) (Tableau 5).

	2018	2019	2020	2021	2022	2013	TOTAL
Nombre d'entérobactéries	20 636	19 788	17 121	17 410	19 153	21 625	<b>115 733</b>
Nombre d'EPC	119	158	73	68	88	278	<b>784</b>
% d'EPC	0,6%	0,8%	0,4%	0,4%	0,5%	1,3%	<b>0,7%</b>
Nombre de patients (entérobactéries)	9 948	10 227	8 806	9 304	9 912	10 425	<b>58 622</b>
Nombre de patients (EPC)	24	28	28	16	33	114	<b>243</b>
Nombre de patients avec EPC (%)	0.2%	0.3%	0.3%	0.2%	0.3%	1.1%	<b>0.4%</b>

**TABLEAU 5 : NOMBRE D'ENTEROBACTERIES ET D'EPC AU COURS DU TEMPS (IHU MEDITERRANEE INFECTION)**

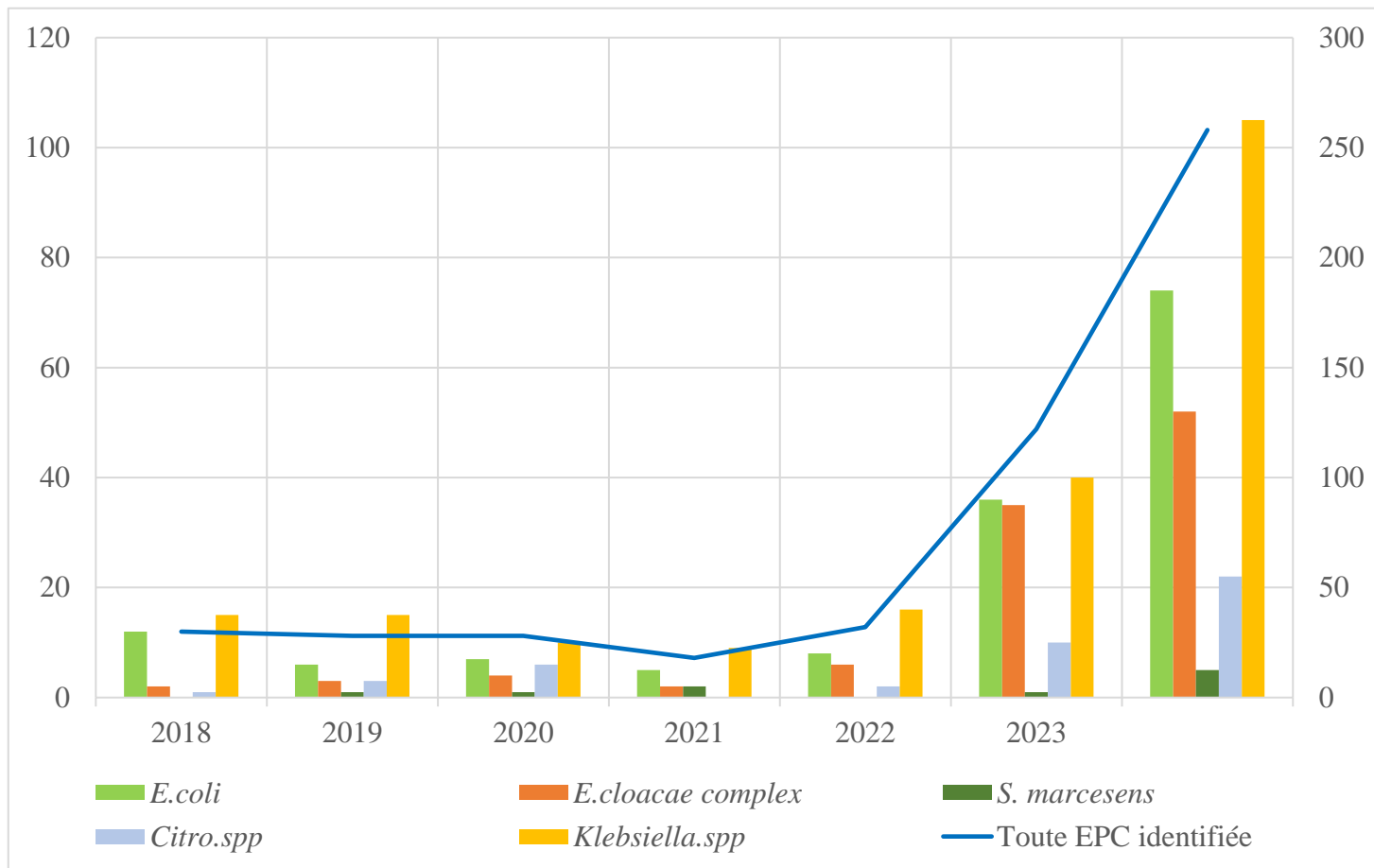
La prévalence est maximale en 2023 atteignant 1,3% (278/21 625) au laboratoire et 1,1% (114/10 425) de la population hospitalière. Les taux de prévalence les plus bas sont constatés en 2021 (Figure 7).



**FIGURE 7 : EVOLUTION DE LA PREVALENCE DES EPC AU COURS DU TEMPS (IHU MEDITERRANEE INFECTION)**

### 3.3 Espèces identifiées parmi les EPC :

Parmi les 258 EPC identifiées chez les patients inclus dans cette étude, 40,7% étaient des *Klebsiella spp* (105/258) [93,3% *Klebsiella pneumoniae* (98/105), 2,9% *Klebsiella aerogenes* (3/105), 1,9% *Klebsiella variicola* (2/105), et 1,9% *Klebsiella oxytoca* (2/105)], 28,7% étaient des *Escherichia coli* (74/258), 20,1% des *Enterobacter cloacae complex* (52/258), 8,5% des *Citrobacter spp* (22/258) [86,3% *Citrobacter freundii* (19/22), 9% *Citrobacter koseri* (2/22) et 4,5% *Citrobacter armalonaticus* (1/22)] et enfin 1,9% étaient des *Serratia marcescens* (5/258) (Figure 8).



**FIGURE 8 : REPARTITION DES ESPECES BACTERIENNE D'EPC ENTRE 2018 ET 2023 (IHU MEDITERRANEE INFECTION)**

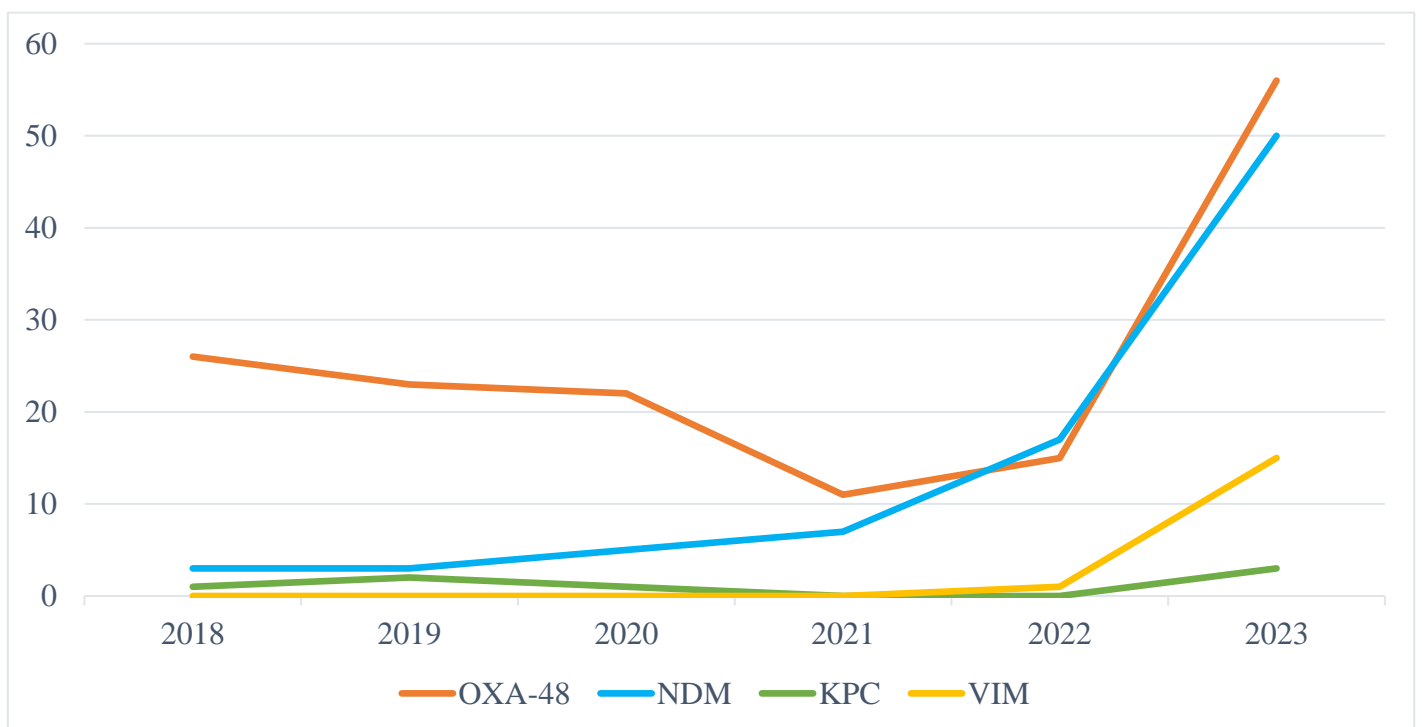
### 3.4 Carbapénémases identifiées parmi les EPC :

Entre 2018 et 2023, parmi les 258 espèces d'EPC isolées, 261 gènes de résistance aux carbapénèmes ont été identifiés. Les OXA-48 sont positives à hauteur de 58,6% (153/261). Elles représentaient 75% (25/33) des carbapénémases isolées en 2018 et 45,8% (55/120) en 2023.

Les carbapénémases de type NDM représentaient pour 32,6% (85/261) des carbapénémases. Leur prévalence était de 9,1% (3/33) en 2018 et de 40,8% (49/120) en 2023.

Les enzymes de type KPC représentent 2,7% (7/261) des carbapénémases, avec une prévalence stable au cours du temps.

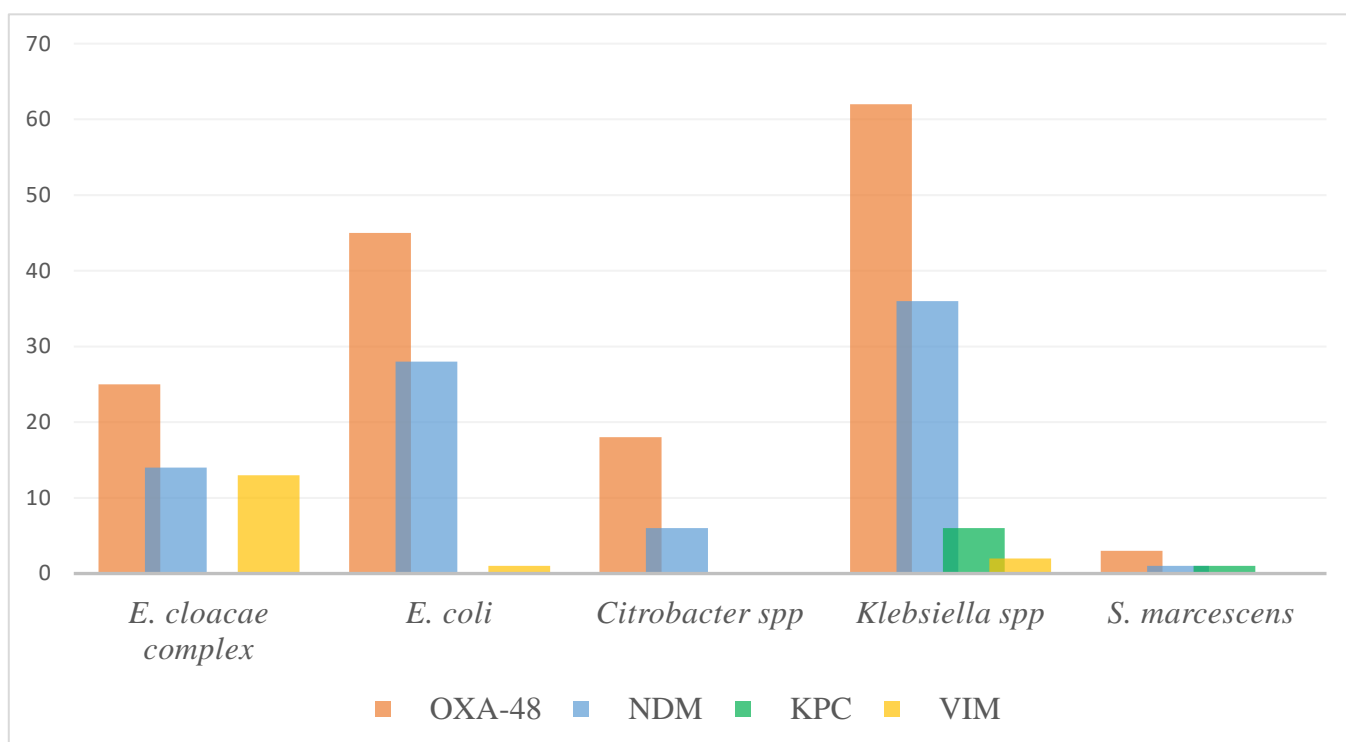
Les VIM étaient absentes entre 2018 et 2021, puis sont apparues en 2022 avec 1/34 cas, puis 15/120 cas en 2023. Au total, elles ont été identifiées dans 6,1% (16/261) des cas (Figure 9).



**FIGURE 9 : EVOLUTION DU TYPE DE CARBAPENEMASE ENTRE 2018 ET 2023 PARMI LES EPC TOTALES (IHU MEDITERRANEE INFECTION)**

Le genre *Klebsiella spp* et plus particulièrement *Klebsiella pneumoniae* est le plus représenté par rapport aux autres bactéries. Il est principalement associé à 3 carbapénémases : OXA-48 a été identifiée chez 62/105 (59,1%) des *Klebsiella spp* dont 59 sont des *Klebsiella pneumoniae*, NDM dans 36/105 (34,3%) des cas dont 34 sont des *Klebsiella pneumoniae*, KPC dans (6/105) (5,7%) dont 5 sont des *Klebsiella pneumoniae*.

En ce qui concerne les VIM, elles sont représentées chez 2/105 (1,9%) des *Klebsiella spp* dont 1 *Klebsiella pneumoniae*. Elles sont majoritaires chez *Enterobacter cloacae complex* : 13/16 (81,2%) des VIM sont associées à cette espèce, et 13/52 (25%) des *Enterobacter cloacae complex* produisent cette enzyme (Figure 10).



**FIGURE 10 : REPARTITION DES ESPECES BACTERIENNES ASSOCIEES AUX ENZYMES CARBAPENEMASES ENTRE 2018 ET 2023 (IHU MEDITERRANEE INFECTION)**



### 3.5 Colonisation et infection à EPC :

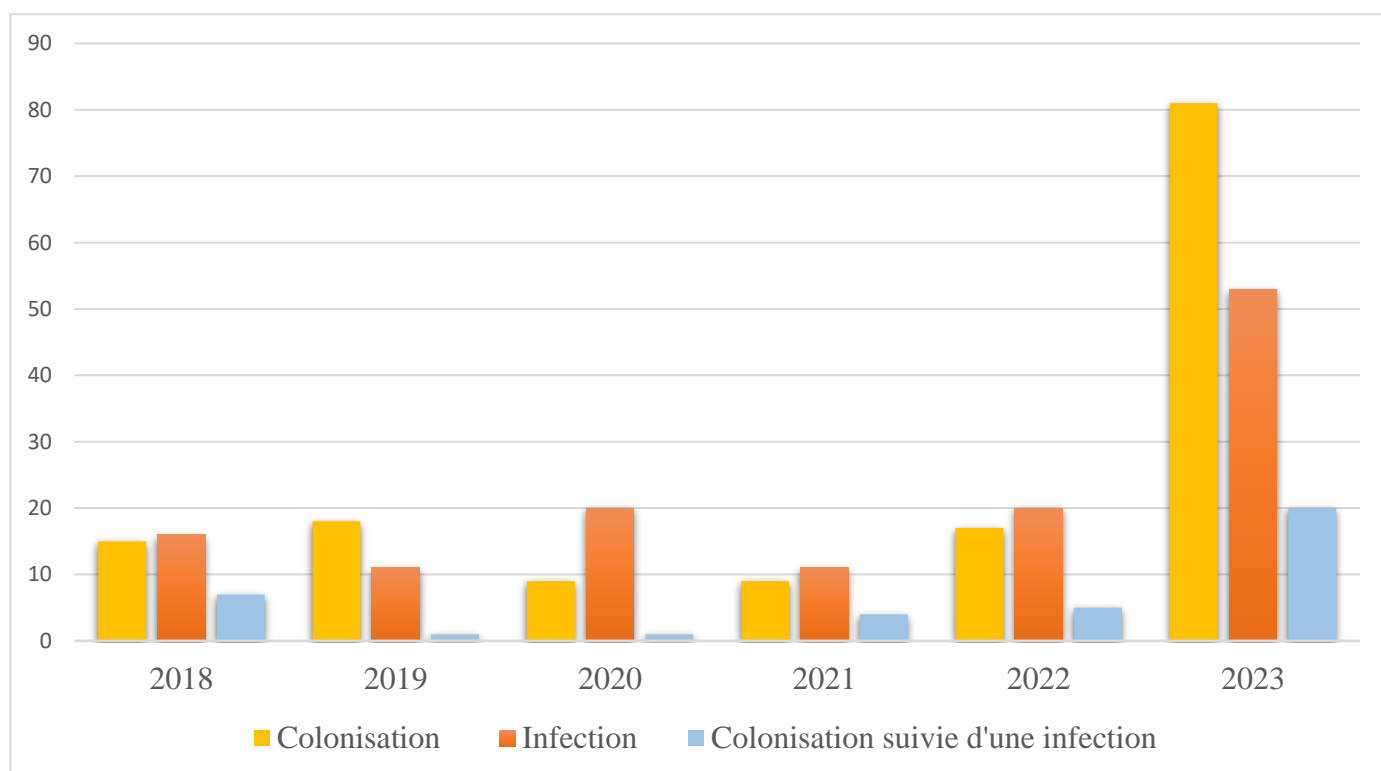
Au cours des six années d'étude, 149 patients soit 61,3% (149/243) avaient un prélèvement de colonisation positif et 131 patients soit 53,9% (131/243) un prélèvement clinique.

Parmi les 149 patients colonisés, 46% (112/243) étaient uniquement colonisés sans être infecté : 93 sur 112 lors d'un dépistage rectal et 19 sur 112 par prélèvement urinaire.

Concernant les 131 patients infectés, 18,5% (45/243) ont présenté uniquement un prélèvement clinique sans aucun test de dépistage, 12,3% (30/243) ont obtenu un résultat négatif lors d'un prélèvement de dépistage effectué avant ou après le prélèvement clinique et 7,8% (19/243) ont eu un résultat de dépistage positif après le prélèvement clinique.

De plus, une infection post-colonisation a été mise en évidence pour 15,2% de l'ensemble des patients inclus (37/243). Parmi ces 37 patients, 36 ont eu un prélèvement de dépistage par écouvillon rectal et 1 patient a eu un prélèvement de colonisation urinaire.

C'est en 2023 que l'on observe la majorité des colonisations (81/149), des infections (53/131) et des infections post-colonisation (20/37) (Figure 11).



**FIGURE 11 : REPRESENTATION DES INFECTIONS ET COLONISATIONS PAR PATIENT ENTRE 2018 ET 2023 (IHU MEDITERRANEE INFECTION)**

Pour les patients colonisés puis infectés, le délai médian entre les 2 premiers prélèvements était de 7 jours [5-19].

Parmi les 37 patients ayant été colonisés avant de s'infecter par une EPC, on observe que 75,7% (27/37) présentent des résultats positifs pour une bactérie identique portant la même carbapénémase sur les 2 prélèvements. Dans 10,8% (6/37) des cas, les patients étaient initialement colonisés par au moins deux EPC distinctes. Dans 8,1% (3/37) des cas, les patients étaient colonisés par une espèce d'EPC différente que celle identifiée au moment de l'infection, la carbapénémase identifiée étant la même par ailleurs. Enfin, 3,2% (1/37) des patients étaient colonisés par une EPC productrice de 2 carbapénémases avant de présenter une infection par cette même souche.

Parmi ces 37 patients, 15 (40,5%) étaient hospitalisés en USI, 13 (35,1%) en Médecine, 8 (21,6%) en Chirurgie, 1 (2,8%) en Oncohématologie et aucun aux Urgences (Tableau 6).

Les infections à la suite d'une colonisation étaient à 37,8% (14/37) une infection urinaire, 21,6% (8/37) une bactériémie, 21,6% (8/37) une infection respiratoire [dont 5/8 ABR, 2/8 crachats et 1/8 LBA], 10,8% (4/37) une infection profonde [dont 2/4 biopsie hépatique et 1/4 liquide de drain (abcès de cuisse), 1/4 liquide de conservation d'organe] et 8,1% (3/37) prélèvement superficiel [dont 2/3 prélèvements cutané et 1/3 prélèvement sous cutané].

Parmi les 10 patients ayant une colonisation polymicrobienne, 60% (6/10) ont eu par la suite un prélèvement clinique positif.

Parmi les patients préalablement colonisés, l'enzyme NDM est présente à hauteur de 51,4% (19/37) chez les patients infectés et 27,7% (31/112) chez les patients non infectés.

	Pas d'infection, N = 112 <sup>1</sup>	Infection, N = 37 <sup>1</sup>	p-value
<b>Age.diagnostic</b>			0,732 <sup>2</sup>
Mediane (EI)	65 (50 - 77)	67 (49 - 75)	
Min - Max	0 - 92	3 - 101	
<b>Sexe</b>			0,357 <sup>3</sup>
Homme	73 (77.7%)	21 (22.3%)	
Femme	39 (70.9%)	16 (29.1%)	
<b>Service</b>			0,248 <sup>4</sup>
Médecine	47 (77.0%)	13 (23.0%)	
Oncohématologie	11 (91,7%)	1 (8,3%)	
Chirurgie	11 (57.9%)	8 (42.1%)	
USI	50 (76.9%)	15 (23.1%)	
Urgences	4 (100.0%)	0 (0.0%)	
<b>Chir vs autres services</b>			0,086 <sup>4</sup>
Chirurgie	11 (57.9%)	8 (42.1%)	
Autres services	101 (77.7%)	29 (22.3%)	
<b>Site de dépistage</b>			0,027 <sup>4</sup>
Urinaire	19 (95.0%)	1 (5.0%)	
Rectal	93 (72.1%)	36 (27.9%)	
<b>Bactéries au dépistage</b>			
<i>E. cloacae complex</i>			0,410 <sup>3</sup>
négatif	89 (76.7%)	27 (23.3%)	
positif	23 (69.7%)	10 (30.3%)	
<i>E. coli</i>			0,784 <sup>3</sup>
négatif	76 (74.5%)	26 (25.5%)	
positif	36 (76.6%)	11 (23.4%)	
<i>Citrobacter spp</i>			0,762 <sup>4</sup>
négatif	99 (74.4%)	34 (25.6%)	
positif	13 (81.3%)	3 (18.8%)	
<i>Klebsiella spp</i>			0,231 <sup>3</sup>
négatif	70 (78.7%)	19 (21.3%)	
positif	42 (70.0%)	18 (30.0%)	
<i>S. marcescens</i>			>0,999 <sup>4</sup>
négatif	110 (75.3%)	36 (24.7%)	
positif	2 (66.7%)	1 (33.3%)	
<b>Dépistage</b>			0,016 <sup>4</sup>
Monomicrobien	108 (77.7%)	31 (22.3%)	
Polymicrobien	4 (40.0%)	6 (60.0%)	
<b>Enzymes</b>			
<b>OXA-48</b>			0,140 <sup>3</sup>
négatif	45 (69.2%)	20 (30.8%)	
positif	67 (79.8%)	17 (20.2%)	
<b>KPC</b>			0,194 <sup>4</sup>
négatif	105 (73.9%)	37 (26.1%)	
positif	7 (100.0%)	0 (0.0%)	
<b>NDM</b>			0,008 <sup>3</sup>
négatif	81 (72.3%)	18 (48.6%)	
positif	31 (27.7%)	19 (51.4%)	
<b>VIM</b>			0,732 <sup>4</sup>
négatif	103 (74.6%)	35 (25.4%)	
positif	9 (81.8%)	2 (18.2%)	
<b>Année 2023</b>			0,965 <sup>3</sup>
Avant 2023	51 (75.0%)	17 (25.0%)	
2023	61 (75.3%)	20 (24.7%)	

<sup>1</sup> n (%)  
<sup>2</sup> wilcoxon rank sum test  
<sup>3</sup> pearson's chi-squared test  
<sup>4</sup> fisher's exact test

**TABLEAU 6 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS COLONISES PUIS INFECTES ENTRE 2018 ET 2023**

### 3.6 Calcul de la VPP réelle et théorique :

Pour tous les prélèvements, la probabilité de développer une infection à EPC chez les patients préalablement colonisés est de 24,8%. En excluant les prélèvements urinaires la VPP est équivalente à 27,9%.

La VPP théorique est de 33,3% en incluant tous les prélèvements et de 37,2% en excluant les prélèvements urinaires (Tableau 7).

La VPP par enzyme est de 38% pour la NDM, 20,2% pour l'OXA-48, 18% pour la VIM, celle de la KPC ne peut pas être calculée, car il n'existe pas de patients colonisés puis infectés par cette enzyme.

Prélèvements	VPP	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Total des 6 années
Tous prélèvements	VPP réelle	46,7%	5,6%	11,1%	44,4%	23,5%	24,7%	24,8%
	VPP théorique	56,0%	10,5%	33,3%	50,0%	31,6%	32,2%	33,3%
Sans prélèvement urinaire	VPP réelle	30,0%	0%	0%	42,9%	33,3%	19,7%	27,9%
	VPP théorique	36,4%	6,7%	12,5%	50,0%	42,9%	24,3%	37,2%

**TABLEAU 7 : VALEUR PREDICTIVE POSITIVE DU RISQUE INFECTIEUX CHEZ LES PATIENTS COLONISES ENTRE 2018 ET 2023 (IHU MEDITERRANEE INFECTION)**

## 4. Discussion

Cette étude rétrospective sur les 6 dernières années (2018-2023) nous donne d'une part un panorama de l'évolution récente de la circulation des carbapénémases dans nos hôpitaux, mais également un rationnel scientifique quant à la stratégie de dépistage actuellement pratiquée et parfois contraignante à mettre en place pour les unités de soins.

Bien que la prévalence des EPC demeure faible tout au long de l'étude (0,68% des isolats et 0,41% des patients), elle présente des fluctuations, avec un minimum en 2021 (0,2% de la population et 0,4% des entérobactéries au laboratoire). Cette diminution, également observée à l'échelle nationale, selon Santé Publique est probablement attribuable à la pandémie du COVID-19, associée à des mesures d'hygiène renforcées (19) et d'une réduction des déplacements notamment les voyages, qui sont un facteur favorisant la propagation de la résistance aux antibiotiques à travers de nombreux pays (20,21).

Cependant nous constatons une hausse des cas annuels de colonisation et d'infection par les EPC, qui atteignent un pic en 2023. En effet selon nos données, en 2021 seuls 0,2% (16/9 304) des échantillons présentaient des EPC dans la population hospitalière et 0,4% (68/19153) au laboratoire. En 2023, une augmentation de la prévalence est observée, les EPC étant retrouvées chez 1,1% (114/10 425) de la population hospitalière et dans 1,3% (278/21 625) des entérobactéries au laboratoire. Cette augmentation concorde avec les données du CNR des EPC, qui avait signalé une augmentation de +195% des entérobactéries reçues dans leur laboratoire entre 2012 et 2020 (22) ainsi que des données à l'échelle mondiale (23).

L'augmentation des détections peut également être expliquée par une intensification des programmes de dépistage (24) et une amélioration de la détection au fil des années (22), en raison des nouvelles directives de l'OMS concernant la surveillance renforcée des EPC présentant une menace pour la santé humaine (1,25).

Les carbapénémases OXA-48 (26,27) demeurent majoritaires entre 2018 et 2023 soit 58,6% (153/261). Cependant une baisse de leur proportion est observée puisqu'elle représente en 2018 75% (25/33) des carbapénémases identifiées et 45,8% (55/120) en 2023.

A contrario, on observe une augmentation significative des NDM passant de 9,1% (3/33) des cas en 2018 à 40,8% (49/120) des cas en 2023. Les NDM ont la capacité de se propager rapidement et horizontalement dans la population (28). Nos données ont également démontré que parmi les patients préalablement colonisés, l'enzyme NDM est significativement plus représentée chez les patients infectés que les non infectés ( $p=0,008$ ).

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le risque d'infection à EPC chez les patients préalablement colonisés. Tout d'abord, malgré un nombre plus élevé de cas de colonisation en 2023, nous n'avons pas mis en évidence d'augmentation significative des infections post-colonisation par rapport aux autres années.

La prévalence d'infection post-colonisation est de 15,2% (37/243) pour l'ensemble des patients inclus.

Cependant, il est essentiel de signaler un biais méthodologique dans cette étude, en raison de la non-systématicité des dépistages par écouvillon rectal chez tous les patients, en particulier lorsque la détection initiale était basée sur des prélèvements cliniques. Sur les 243 patients inclus dans l'étude, 19 ont été testés positifs au dépistage après un prélèvement clinique positif. Cette constatation suggère une colonisation initiale chez ces patients, suivie d'un développement ultérieur d'une infection, ce qui pourrait nécessiter leur inclusion dans le calcul de la prévalence de l'infection post-colonisation. En tenant compte de ces 19 cas, une infection post-colonisation serait identifiée chez 23% (56/243) de la cohorte étudiée.

Le délai médian entre un prélèvement de dépistage et une infection est de 7 jours (inférieur à 19 jours dans 75% des cas). Ce constat est en accord avec des études antérieures, démontrant que le délai médian entre le portage d'EPC et les infections est compris entre 11 et 20 jours (29,30).

D'après nos résultats, aucune espèce bactérienne diagnostiquée lors de la colonisation ne semble présenter un risque d'infection accru. Cependant, les colonisations polymicrobiennes ont tendance à présenter un risque infectieux plus important par rapport aux colonisations monomicrobiennes ( $p=0,016$ ). Cela peut s'expliquer par une inoculation ou une charge bactérienne plus importante d'EPC (31). De plus, parmi les entérobactéries responsables d'infections à EPC, *Klebsiella pneumoniae* est l'espèce la plus fréquemment rencontrée (32). Une étude menée par A. Cano *et al.*, démontre que le risque d'infection à *K. pneumoniae* productrice de carbapénémases KPC (KPC-*Kp*) est plus important lorsque la colonisation est récente. Ainsi, plus de 80% des patients infectés à la suite d'une colonisation ont développé l'infection à KPC-*Kp* dans un délai de 15 jours (33).

Parmi les patients ayant une colonisation avérée, ceux hospitalisés en service de chirurgie ont tendance à présenter un taux d'infection plus élevé que ceux admis dans d'autres services. ( $p=0,086$ ). Diverses études ont identifié plusieurs procédures invasives (32) comme des facteurs de risque significatifs de l'acquisition d'EPC, et cela pourrait être associé aux services de

chirurgie (17,34). De plus, des études indiquent que le fait d'avoir été hospitalisé, récemment ou par le passé, constitue un facteur de risque dans le développement d'infections à EPC (24,35–37). Cependant nous n'avons pas démontré d'augmentation d'infection chez les patients hospitalisés en Oncohématologie comme peut le montrer d'autres études (38,39).

Concernant la probabilité d'infection post-colonisation, elle est de 24,8% en prenant les 37/243 patients et de 33,3% en prenant en compte les 56/243 patients. En 2016, une revue évaluait qu'environ 16,5% des individus porteurs d'EPC développaient une infection (18). Une étude plus récente a mis en évidence un taux plus élevé, soit 37,1% d'infections parmi les porteurs (13). Par ailleurs, une étude a évalué que 24,1% des patients porteurs ont développé une infection à EPC au cours des 6 premiers mois (41). Une étude analogue rapporte qu'environ 25% des patients colonisés par EPC développent ultérieurement une infection causée par les mêmes bactéries, avec un délai médian de 6 jours entre la colonisation et l'infection (42). En outre, notre analyse met en lumière la VPP la plus élevée pour l'enzyme de type NDM, atteignant 38 %.

Nous n'observons pas de différence majeure sur le calcul de la VPP en incluant ou excluant les prélèvements urinaires, mis à part pour les années 2019 et 2020 mais cela peut s'expliquer par le faible nombre d'EPC isolées ces années-là.

Cette recherche comporte certaines limites. Premièrement, il convient de noter que tous les patients ayant initialement un prélèvement clinique positif n'ont pas systématiquement bénéficié d'un test de dépistage. En effet, sur les 243 patients inclus dans l'étude, 45 soit 18,5% n'ont pas été soumis à un dépistage durant leur hospitalisation. Par conséquent, leur statut de colonisation demeure inconnu, ce qui pourrait sous-estimer la prévalence d'infection post-colonisation.

Deuxièmement, le critère de sélection des prélèvements urinaires de dépistage peut être discuté, en effet nous avons utilisé une limite de 10/mm<sup>3</sup> de globules blancs, sans accès aux signes cliniques associés, ce qui peut rendre difficile la distinction entre colonisation et infection urinaire.

Cette étude offre une perspective sur les colonisations et/ou infections à EPC sur une période de 6 ans, ce qui représente une durée significative, et inclut un nombre substantiel de patients.

## 5. Conclusion

En résumé, nos résultats indiquent qu'une colonisation à NDM est significativement plus à risque d'infection par des EPC chez les individus préalablement colonisés. Toutefois elle n'indique pas d'autres facteurs de risques significatifs. Néanmoins, des variables telles que l'hospitalisation dans des services à haut risque comme la chirurgie, la présence d'un prélèvement polymicrobien, lors de la colonisation semblent être des indicateurs associés à une augmentation du risque infectieux. De plus, il existe un risque d'infection pour 1 patient sur 4 ayant un test de dépistage positif. Le dépistage se révèle donc être un outil décisif pour la détection précoce des porteurs et la gestion à la fois d'un risque infectieux mais également d'épidémies.

Face à cette évolution, des mesures préventives telles que les précautions contacts et les campagnes de dépistage massif émergent comme des stratégies efficaces dans la lutte contre les EPC. Ces approches préventives sont en accord avec les pratiques recommandées à l'échelle mondiale, offrant ainsi des moyens concrets pour contrôler la propagation de ces pathogènes résistants.



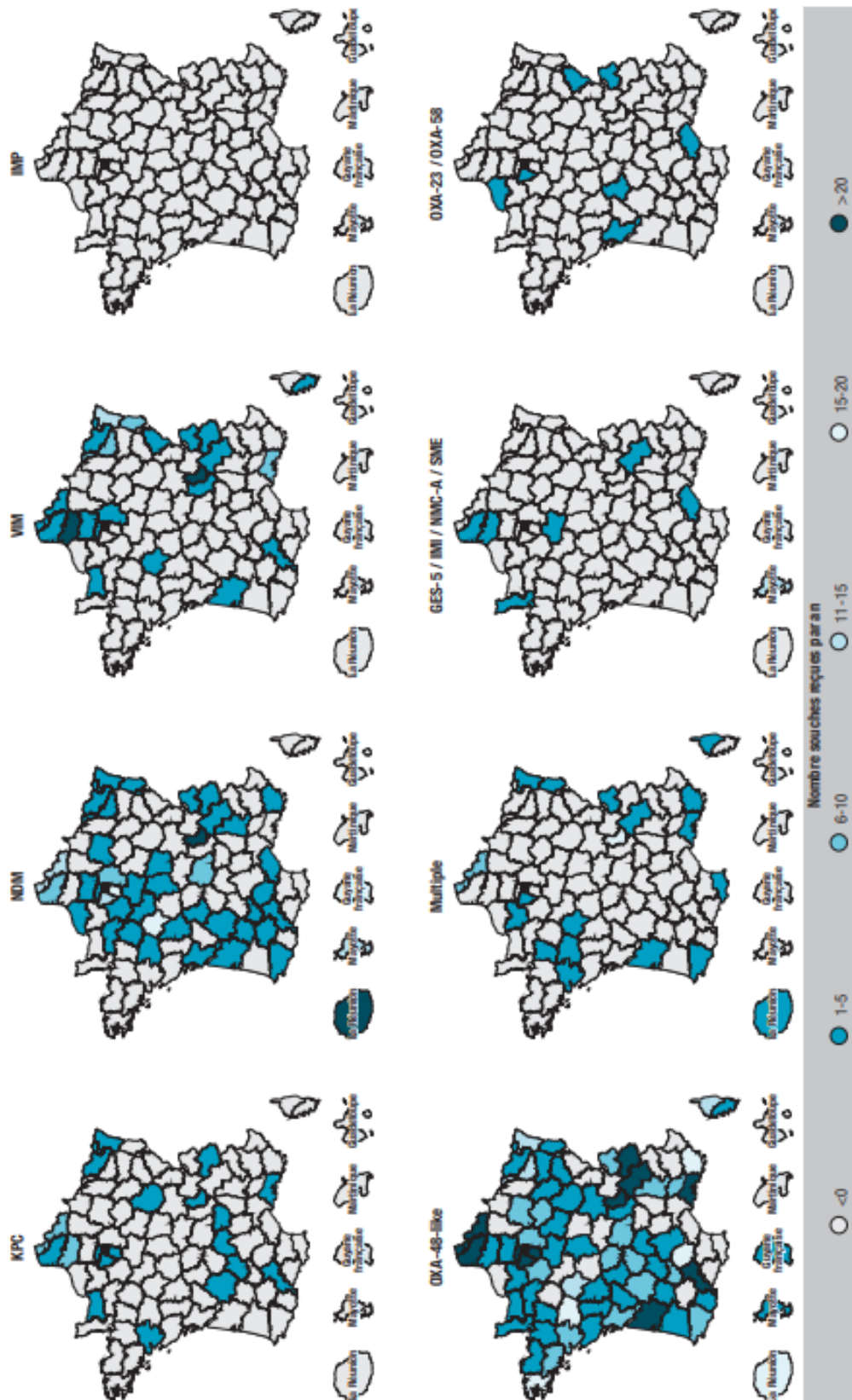
## 6. Bibliographie

1. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2022 <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240062702>
2. Kaderabkova N, Bharathwaj M, Furniss RCD, Gonzalez D, Palmer T, Mavridou DAI. The biogenesis of  $\beta$ -lactamase enzymes. *Microbiology*. 9 août 2022;168(8):001217.
3. Huemer M, Mairpady Shambat S, Brugger SD, Zinkernagel AS. Antibiotic resistance and persistence—Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep*. 3 déc 2020;21(12):e51034.
4. Davies J, Davies D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*. sept 2010;74(3):417-33.
5. Li LG, Zhang T. Plasmid-mediated antibiotic resistance gene transfer under environmental stresses: Insights from laboratory-based studies. *Sci Total Environ*. 20 août 2023;887:163870.
6. Hernando-Amado S, Coque TM, Baquero F, Martínez JL. Defining and combating antibiotic resistance from One Health and Global Health perspectives. *Nat Microbiol*. sept 2019;4(9):1432-42.
7. Potter RF, D'Souza AW, Dantas G. The rapid spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Drug Resist Updat Rev Comment Antimicrob Anticancer Chemother*. nov 2016;29:30-46.
8. Maamar B, Messadi AA, Thabet L. Profil moléculaire et résistance aux antibiotiques des entérobactéries productrices de carbapénèmases chez le brûlé. *Ann Burns Fire Disasters*. 30 sept 2019;32(3):203-9.
9. Brissot E, Villate A, Alsuliman T, Beauvais D, Bonnin A, Mear JB, et al. Dépistage des bactéries multirésistantes (BMR) et hautement résistantes émergentes (BHRe) aux antibiotiques en allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris)*. janv 2020;107:S7-11.
10. Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem Resistance: A Review. *Med Sci*. 21 déc 2017;6(1):1.
11. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, et al. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections: Lowering Mortality by Antibiotic Combination Schemes and the Role of Carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother*. avr 2014;58(4):2322-8.
12. Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 déc 2019;69(Suppl 7):S565-75.
13. Latibeaudiere R, Rosa R, Laowansiri P, Arheart K, Namias N, Munoz-Price LS. Surveillance Cultures Growing Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Predict

- the Development of Clinical Infections: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 1 févr 2015;60(3):415-22.
14. Kim NH, Han WD, Song KH, Seo HK, Shin M jin, Kim TS, et al. Successful containment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae by strict contact precautions without active surveillance. *Am J Infect Control*. déc 2014;42(12):1270-3.
  15. Bonten MJ, Weinstein RA. The role of colonization in the pathogenesis of nosocomial infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. mars 1996;17(3):193-200.
  16. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Colonization and Infection in Solid Organ Transplant Recipients: A Single-Center, Retrospective Study - PMC <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8626028/>
  17. Lee KH, Kim D, Hong JS, Park SY, Cho NH, Kim MN, et al. Prevalence of carbapenemase producing Enterobacterales colonization and risk factor of clinical infection. *J Infect Public Health*. nov 2023;16(11):1860-9.
  18. Tischendorf J, de Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. *Am J Infect Control*. 1 mai 2016;44(5):539-43.
  19. Jousset AB. Caractéristiques et évolution des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) isolées en France, 2012-2020 / Characteristics and evolution of carbapenemase-producing Enterobacterales in France, 2012-2020. 2021;
  20. Hansen GT. Continuous Evolution: Perspective on the Epidemiology of Carbapenemase Resistance Among Enterobacterales and Other Gram-Negative Bacteria. *Infect Dis Ther*. mars 2021;10(1):75-92.
  21. Furuya-Kanamori L, Stone J, Yakob L, Kirk M, Collignon P, Mills DJ, et al. Risk factors for acquisition of multidrug-resistant Enterobacterales among international travellers: a synthesis of cumulative evidence. *J Travel Med*. 2 mars 2020;27(1):taz083.
  22. SPF. Episodes impliquant des EPC en France. Situation épidémiologique du 31 décembre 2015/ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/episodes-impliquant-des-epc-en-france.-situation-epidemiologique-du-31-decembre-2015>
  23. Nobrega D, Peirano G, Matsumura Y, Pitout JDD. Molecular Epidemiology of Global Carbapenemase-Producing *Citrobacter* spp. (2015-2017). *Microbiol Spectr*. 27 févr 2023;11(2):e0414422.
  24. Abramowicz L, Gerard M, Martiny D, Delforge M, De Wit S, Konopnicki D. Infections due to carbapenemase-producing bacteria, clinical burden, and impact of screening strategies on outcome. *Médecine Mal Infect*. 1 nov 2020;50(8):658-64.
  25. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.); 2019 nov <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/82532>

26. Ming DK, Otter JA, Ghani R, Brannigan ET, Boonyasiri A, Mookerjee S, et al. Clinical risk stratification and antibiotic management of NDM and OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae bloodstream infections in the UK. *J Hosp Infect.* 1 mai 2019;102(1):95-7.
27. Segagni Lusignani L, Presterl E, Zatorska B, Van den Nest M, Diab-Elschahawi M. Infection control and risk factors for acquisition of carbapenemase-producing enterobacteriaceae. A 5 year (2011-2016) case-control study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020;9(1):18.
28. Bose P, Rangnekar A, Desikan P. NDM-beta-lactamase-1: Where do we stand? *Indian J Med Res.* févr 2022;155(2):243-52.
29. Schechner V, Kotlovsky T, Kazma M, Mishali H, Schwartz D, Navon-Venezia S, et al. Asymptomatic rectal carriage of blaKPC producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: who is prone to become clinically infected? *Clin Microbiol Infect.* 1 mai 2013;19(5):451-6.
30. Giannella M, Treccarichi EM, De Rosa FG, Del Bono V, Bassetti M, Lewis RE, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* déc 2014;20(12):1357-62.
31. Poole K, George R, Decraene V, Shankar K, Cawthorne J, Savage N, et al. Active case finding for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in a teaching hospital: prevalence and risk factors for colonization. *J Hosp Infect.* oct 2016;94(2):125-9.
32. Pintos-Pascual I, Cantero-Caballero M, Rubio EM, Sánchez-Romero I, Asensio-Vegas Á, Ramos-Martínez A. Epidemiología y clínica de las infecciones y colonizaciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas en un hospital de tercer nivel. *Rev Esp Quimioter.* 2020;33(2):122-9.
33. Cano Á, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Torre-Giménez J, Gracia-Ahufinger I, Natera AM, et al. Association between Timing of Colonization and Risk of Developing *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* Infection in Hospitalized Patients. *Microbiol Spectr.* 10(2):e01970-21.
34. Bar Ilan M, Kjerulf A. Who should be screened for carbapenemase-producing Enterobacteriales and when? A systematic review. *J Hosp Infect.* déc 2023;142:74-87.
35. Barbadoro P, Bencardino D, Carloni E, Omiccioli E, Ponzio E, Micheletti R, et al. Carriage of Carbapenem-Resistant Enterobacteriales in Adult Patients Admitted to a University Hospital in Italy. *Antibiotics.* janv 2021;10(1):61.
36. Risk factors for KPC-producing Enterobacteriaceae acquisition and infection in a healthcare setting with possible local transmission: a case-control study - ScienceDirect <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195670117301044>
37. Aung AH, Kanagasabai K, Koh J, Hon PY, Ang B, Lye D, et al. Epidemiology and Transmission of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in a Health Care Network of an Acute-Care Hospital and Its Affiliated Intermediate- and Long-Term-Care Facilities in Singapore. *Antimicrob Agents Chemother.* 16 juill 2021;65(8):10.1128/aac.02584-20.

38. Legeay C, Bourigault C, Kouatchet AT, Lepelletier D, Zahar JR. De la colonisation à l'infection par des bactéries multirésistantes aux antibiotiques : identification et maîtrise du risque chez les patients hospitalisés en réanimation. *Réanimation*. 1 janv 2015;24:S297-303.
39. Lumbreras-Iglesias P, Sabater C, Fernández Moreno A, López de Ugarriza P, Fernández-Verdugo A, Margolles A, et al. Evaluation of a Shotgun Metagenomics Approach for Detection of ESBL- and/or Carbapenemase-Producing Enterobacterales in Culture Negative Patients Recovered from Acute Leukemia. *Microorganisms*. 4 févr 2023;11(2):402.
40. Chen X, Liu Q, Liu WE, Yan Q. Risk Factors for Subsequential Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Clinical Infection Among Rectal Carriers with Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Drug Resist*. 2020;13:1299-305.
41. Hoellinger B, Deboscker S, Danion F, Lavigne T, Severac F, Ruch Y, et al. Incidence and Time-to-Onset of Carbapenemase-Producing Enterobacterales (CPE) Infections in CPE Carriers: a Retrospective Cohort Study. *Microbiol Spectr*. 2 nov 2022;10(6):e01868-22.
42. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and Other Enterobacteriaceae: an Evolving Crisis of Global Dimensions. *Clin Microbiol Rev*. oct 2012;25(4):682-707.



**ANNEXE 1 : REPARTITION GEOGRAPHIQUE DES SOUCHES D’EPC EN 2020 EN FONCTION DU TYPE DE CARBAPENEMASE EN FRANCE**

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*

## **ABSTRACT**

Les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) constituent un réservoir de bactéries hautement résistantes et émergentes (BHRe). L'exposition à un environnement riche en EPC accroît le risque d'acquisition. La colonisation est considérée comme une condition préalable favorisant l'infection par ces bactéries.

Les objectifs de cette étude visent à examiner l'épidémiologie récente à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM) des cas de colonisations et d'infections à EPC ainsi que les facteurs de risques d'infection chez les patients préalablement colonisés. Cette étude rétrospective collecte des données épidémiologiques et microbiologiques pour tous les patients colonisés et/ou infectés par EPC sur la période s'étendant de janvier 2018 à décembre 2023.

Au cours des 6 années d'étude, la prévalence des EPC s'élève à 0,7% (784/115 733) au laboratoire et 0,4% dans la population hospitalière (243/58 622) avec un pic notable en 2023. La prévalence des infections post-colonisation est de 15,2% (37/243) pour l'ensemble des patients inclus. Le délai médian entre les 2 premiers prélèvements était de 7 jours [5-19]. Chez les patients préalablement colonisés, l'enzyme NDM est significativement plus représentée chez les patients infectés que les non infectés ( $p=0,008$ ). De plus, les colonisations polymicrobiennes ont tendance à présenter un risque infectieux plus important que les colonisations monomicrobiennes ( $p=0,016$ ). La probabilité d'infection post-colonisation est de 24,8% avec un risque majoré pour les enzymes de type NDM représentant une probabilité de 38%.

Notre étude indique peu de facteurs de risque significatifs, en raison notamment du manque de données cliniques mais offre un panorama récent de l'évolution de la circulation des carbapénémases à l'APHM. Le dépistage s'avère crucial pour détecter rapidement les porteurs, permettant ainsi une gestion efficace tant du risque infectieux que des épidémies.

**Mots-clés :** Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC), épidémiologie, facteurs de risque, colonisation, infection, valeur prédictive positive.